

Aus der Medizinischen Klinik I
des Klinikums Saarbrücken gGmbH
ehem. Chefarzt Prof. Dr. med. H. Liehr

**Untersuchung zu Reaktionen der Schilddrüse
auf eine tägliche Interferontherapie
bei chronischer Hepatitis C**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

vorgelegt von *Sabine Schaufert-Krotki geb. Schaufert*
geboren am 17.4.1958 in Neunkirchen

1. Tag der Promotion:

2. Dekan :

3. Berichterstatter :

meinem Sohn Paul gewidmet

ZUSAMMENFASSUNG.....	1
SUMMARY.....	2
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 HEPATITIS C	
1.1.1 Geschichtliche Aspekte, Virusstruktur, Übertragung.....	5
1.1.2 Epidemiologie, klinischer Verlauf, Gesundheitsökonomie.....	6
1.1.3 Diagnostik.....	8
1.2 THERAPIE DER HEPATITIS C.....	9
1.2.1 Interferone.....	10
1.2.2 Ribaverin.....	15
1.2.3 Effektivität antiviraler Therapien.....	15
1.3 SCHILDDRÜSENSTÖRUNGEN UNTER INTERFERONTHERAPIE.....	16
2 PROBLEMSTELLUNG.....	20
3 PATIENTEN UND METHODIK.....	21
3.1 DIAGNOSTIK, THERAPIEDURCHFÜHRUNG UND METHODIK.....	21
3.2 ÜBERWACHUNGSMODALITÄTEN.....	23

4	RESULTATE.....	25
4.1	CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN BEZÜGLICH	
4.1.1	Alter	25
4.1.2	Geschlecht	25
4.1.3	Schilddrüsenvorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen.....	25
4.1.4	Hepatitis C Genotyp	26
4.1.5	Frühere Interferon-Therapien ohne bzw. ohne anhaltenden Therapieerfolg.....	27
4.1.6	Koinfektionen.....	27
4.1.7	Schilddrüsenfunktionsstörungen vor Beginn der Interferontherapie.....	27
4.1.8	Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und Gesamtinterferondosis.....	29
4.2.	REAKTIONEN DER SCHILDDRÜSE UNTER TÄGLICHER INTERFERONTHERAPIE.....	29
4.2.1	Reaktionsgruppen 1-7.....	30
4.2.2	Prozentuale Verteilung der Reaktionsgruppen 1-7.....	31
4.2.3	Reaktionen der Schilddrüse unter Interferontherapie in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion vor Interferontherapie.....	33
4.2.4	Beispiele des TSH -Verlaufs für unterschiedlichen Reaktionen der Schilddrüse unter der täglichen Interferontherapie.....	34

4.3	VERGLEICH REAKTIONSGRUPPEN 1-7 IN BEZUG	
4.3.1	Geschlecht.....	37
4.3.2	Alter	40
4.3.3	HCV Genotypen	41
4.3.4	Ribaverinmedikation.....	42
4.3.5	Interferon-Therapiedauer und Interferondosis bei Auftreten einer Schilddrüsenstörung	42
4.3.6	Erfolg der antiviralen Therapie und Schilddrüsenfunktionsstörung	47
4.3.7	Reaktionen der Schilddrüse bei Patienten mit vorausgegangener frustranen Interferontherapie	51
4.3.8	Aktuelle Diskussion über die Absenkung der oberen Normgrenze des TSH	52
5	DISKUSION.....	53
6	ANLAGEN	
	ANLAGE :1 Patienten 1-101 nach Reaktionsgruppen.....	61
	ANLAGE 2 : Patientenerfassungsbögen.....	95
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	99
8	DANKSAGUNG.....	109
9	LEBENS LAUF.....	110

1 Einleitung

1.1 HEPATITIS C

1.1.1 GESCHICHTLICHE ASPEKTE, VIRUSSTRUKTUR, ÜBERTRAGUNG

Nach Entdeckung des Hepatitis B Virus (DANE et al.1970) und des Hepatitis A Virus (FEINSTONE et al.1973) blieb die Genese von ca. 90 % der posttransfusionellen Hepatitiden unklar. Erst 1989 konnte der Erreger, der bis dahin als Non-A-Non-B Hepatitis bezeichneten Infektion, identifiziert werden (CHOO et al.1989).

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein kleines, sphärisches RNS-Virus von 50-60 nm mit einer Lipidhülle. Es gehört zur Familie der Flaviviridae und besteht aus ca.10000 Ribonukleotiden. 6 Genotypen und mehr als 50 Subtypen werden aufgrund unterschiedlicher Ribonukleotidsequenzen unterschieden. Die Replikationsrate beträgt 1000 Trillionen Kopien pro Tag. Die Mutationsrate der Gene, die die Kapselproteine E1 und E2 kodieren, ist hoch. Dies führt zu einer Heterogenität des HCV innerhalb eines Individuums (Quasispezies) mit möglicher Resistenzbildung. Das Hepatitis C Virus ist nur für Menschen und Schimpansen pathogen und wird überwiegend parenteral übertragen. Durch das Anti-HCV- und HCV-Nukleinsäure-Spenderscreening konnte die Inzidenz der Posttransfusionshepatitis massiv gesenkt werden. Die Rate HCV kontaminierter Blutkonserven liegt in Deutschland unter 1:1000 000 (ZEUZEM et al.2004)

Ein Hauptübertragungsweg ist aktuell der i.v.-Drogenkonsum mit gemeinsamer Nutzung von Spritzen. Medizinisches Personal kann sich über Nadelstichverletzungen mit kontaminiertem Material infizieren. Eine vertikale und sexuelle HCV- Übertragung ist eher selten. In ca. 40% der Fälle bleibt der Infektionsweg zurzeit unklar.

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2-24 Wochen (ZEUZEM et al.2004).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE, KLINISCHER VERLAUF, SOZIOÖKONOMISCHE ASPEKTE

Die globale Infektionsrate durch das Hepatitis C Virus wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf 3% geschätzt, das sind 170 Millionen Menschen. Die Häufigkeit der Infektion steigt von Norden nach Süden an. Die verschiedenen Genotypen zeigen regionale Unterschiede in der Prävalenz. In Europa dominieren die Genotypen 1,2 und 3. In Afrika Genotyp 4. Das Robert Koch Institut schätzte für Deutschland eine Prävalenz von Infektionen mit HCV auf 0,5 % und die HCV Inzidenz auf mindestens 5000 Neuinfektionen pro Jahr. Im deutschen Bundesgesundheitsurvey 1998 wurden in 6748 Blutserumproben HCV-Antikörper in 0,4 % der Proben festgestellt.

Die Zahl der Infizierten schätzte man anhand dieser Zahlen auf mindestens 400 000. Auerde Autoren gehen von 800000 Infizierten in Deutschland aus (ZEUZEM et al.2004, REISER UND SCHMIEGEL1999)
In Westeuropa beträgt die Seroprävalenz 0,4-1,5 %.

Die HCV-Infektion führt zu einer entzündlichen Erkrankung der Leber. Die akute Infektion verläuft in der Regel symptomarm.10-25% der Patienten entwickeln einen Ikterus und unspezifische gastrointestinale und grippale Beschwerden. Die Aminotransaminasen sind fluktuierend erhöht. (LIEHR,SEELIG,R. und H.P. 1982)

Fulminante Verläufe sind sehr selten.

Die Chronifizierungsrate, definiert als Viruspersistenz länger als 6 Monate, ist mit ca. 80 % sehr hoch.

Die Lebensqualität ist bei chronische Verläufen beeinträchtigt (FOSTER et al. 1998, BONKOWSKY et al.1999) Die Symptome sind unspezifisch wie Übelkeit, Müdigkeit, Juckreiz, Schmerzen im rechten Oberbauch.

In einem Zeitraum von 20 Jahren entwickeln 20-30 % der Erkrankten eine Leberzirrhose.

Risikofaktoren für die Entstehung einer HCV bedingten Lebercirrhose sind (ZEUZEM et al.2004):

- männliches Geschlecht,
- Alter bei Infektion über 40 Jahre,
- erhöhte Transaminasen,
- anhaltende Virämie,
- hoher Alkoholkonsum
- Koinfektion mit HIV.

Ösophagusvarizen, Fundusvarizen, Aszites und hepatische Enzephalopathie sind Komplikationen einer Lebercirrhose und führen zu einer erhöhten Mortalität. Ein Leberzellcarcinom (HCC) entsteht in 2-5 % der HCV bedingten Lebercirrhosen pro Jahr (BLUM et al.1995, Müllhaupt et al 1999). Die HCV Infektion ist daher eine onkogene Infektion.

Extrahepatische Manifestationen der HCV Infektion sind bekannt.

Eine chronische HCV Infektion kann die Bildung von Antikörper und Kryoglobuline induzieren. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen sind unter HCV Infektion gehäuft. Schilddrüsenantikörper sind bei HCV häufiger nachweisbar als bei HBV und mit höherem Antikörpertiter. (FERNANDEZ-SOTO ET AL.1998)

In industrialisierten Ländern verursacht HCV nach Schätzungen der WHO (1999)

- 20% der akuten Hepatitiden
- 70-85% der chronischen Hepatitiden
- 40% der kompensierten Lebercirrhosen
- 60% der Leberzellcarcinome
- 30% der Lebertransplantationen

Die höchste Prävalenz der Infektion fällt in die dritte bis fünfte Lebensdekade, dem produktivsten Lebensabschnitt. Die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) registrierten 1993 in Deutschland insgesamt ca. 1 Million Arbeitsunfähigkeitstage (AU -Tage) durch chronische Leberkrankheit und Leberzirrhose. Ein ernstes medizinisches, gesundheitspolitisches und volkswirtschaftliches Problem.

Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität antiviraler Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellcarcinoms reduzieren, die krankheitsbedingte Mortalität und die krankheitsbedingten Kosten senken und die Lebensqualität steigern.

1.1.3 DIAGNOSTIK

Ein HCV Antikörpernachweis ist durch Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays (ELISA) und Recombinant-Immuno-Blot-Assay (RIBA) möglich. Die Sensitivität von ELISA Testverfahren der dritten Generation betragen 97-99%. Auf den Bestätigungstest kann zugunsten des Virus- RNA Nachweises verzichtet werden. (ZEUZEM, persönliche Mitteilung)

Die Latenz bis zur Serokonversion beträgt bis zu 6 Monate (ALTER 1991).

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit HCV-RNA Nachweis schließt dieses diagnostische Fenster der Frühinfektion (Blum et al. 1992).

Die HCV-RNA-Konzentration im Serum korreliert mit der Rate der Virusreplikation in der Leber. Zur Bestimmung der Therapiestrategie ist die Kenntnis des Genotyps und der Quantifizierung (Viruslast) hilfreich.

Der HCV-RNA-Nachweis findet als Verlaufsparemeter Einsatz im Rahmen der Interferontherapie (ZEUZEM 1994).

Eine Leberbiopsie bietet Aufschluß über die Entzündungsaktivität, die architektonischen Gewebeveränderungen und das Maß der Leberfibrose /Zirrhose. Dies erlaubt eine Abschätzung der Progressionsrate.

1.2. THERAPIE DER CHRONISCHEN HEPATITIS C

Das Ziel einer antiviralen Therapie ist primär die dauerhafte Viruselimination, die Normalisierung der Aminotransaminasenkonzentration und konsekutiv die Verbesserung der Leberhistologie und die Senkung der Inzidenz hepatozellulärer Karzinome der Leber. Interferone haben sich in der Therapie der Hepatitis C fest etabliert.

Das Therapieansprechen (Response) wird unterschieden in:

1. Biochemischer Response = Normalisierung der Transaminasen im Serum
2. Virologischer Response = Negativer HCV- RNA Nachweis

Das Therapieansprechen (Response) wird differenziert in:

1. **Non-Response:** Kein Ansprechen oder initiales Ansprechen auf die Therapie mit anschließendem Rückfall vor Therapieende.
(Break-Through Phänomen)
= Persistierend bzw. fluktuierend erhöhte Transaminasen / positiver HCV- RNA Nachweis im Serum.
2. Response bei Therapieende: **“End of Treatment Response“ (ETR)**
= Negativer HCV-RNA Nachweis im Serum zum Zeitpunkt des Therapieendes
3. Dauerhafte Viruselimination: „ **Sustained virological Response“ (SVR)**
= Negativer HCV RNA-Nachweis 6 Monate nach Therapieende
4. Rückfall (**Relapse**)
= Positiver HCV-RNA Nachweis nach Ende der Therapie und initialem Therapieansprechen.

Positive Faktoren für ein Therapieansprechen auf Interferon / Ribaverin sind:

- Kurze Krankheitsdauer
- Alter < 40 Jahre
- Mäßige Erhöhung der Transaminasen im Serum
- Geringe Viruslast vor Therapie (< 3,5 Millionen Kopien /ml)
- HCV Genotyp 2 oder 3
- Abwesenheit einer Leberzirrhose, Leberfibrose vor Therapiebeginn
- Weibliches Geschlecht
- Normalgewicht
- Genetische Faktoren- Kaukasier günstiger als Afroamerikaner
(OKAMOTO et al.1992; NIEDERAU et al.1994; LEWITT et al.2003)

1.2.1 INTERFERONE

Die Therapie mit Interferonen ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die im Serum Marker für die Virus C-Replikation aufweisen (Standardinformationen ESSEX Pharma) und denen ein Organverlust der Leber droht. Interferone sind körpereigene Glykoproteine mit regulierender Wirkung auf die Kontrolle des Wachstums und der Differenzierung der Zellen insbesondere des hämatopoetischen Systems.

Die virusinfizierte Zelle induziert die endogene Produktion von Interferonen. Der antivirale Effekt der Interferone liegt in der Hemmung der viralen RNA-Replikation und Hemmung der Virusproteinproduktion (PETERS et al. 1989). Sie induzieren weiter die Expression von Antigenen des human-leucocyte-antigen-Systems (HLA) und die von Komplementkomponenten mit immunmodulatorischer Wirkung (BLANAR et 1988). Interferone steigern auch die Aktivität der körpereigenen Killerzellen (BERESINI et al.1988).

B-Lymphozyten und Monozyten synthetisieren alpha-Interferone,

Fibroblasten beta-Interferone . Diese beiden zählen zu den Typ 1 Interferonen mit gemeinsamen Rezeptor auf vielen Körperzellen. T-Lymphozyten produzieren gamma-Interferon, ein Typ 2 Interferon.

Seit ihrer Erstbeschreibung 1957 etablierten sich Interferone in rekombinanter Form seit den 80er Jahren in der internistischen Pharmakotherapie. Bezüglich der Therapie der chronischen Hepatitis C fanden unterschiedliche INF- Therapieregime ihre Anwendung und Weiterentwicklung.

Initial verwendete man beta-Interferon intravenös. Alpha-Interferone erwiesen sich als effektiver und praktikabler durch die Möglichkeit der subcutanen Applikation. Zur Zeit der Anwendungsbeobachtung waren in Deutschland zwei rekombinante alpha-Interferonpräparate verfügbar, die sich durch eine Aminosäure unterscheiden:

1. Interferon-alpha-2b: INTRON® Zulassung 9/91
2. Interferon-alpha-2a: ROFERON® Zulassung 4/96

Zur Zeit der Anwendungsbeobachtung lagen folgende **Standard-Informationen der Firma ESSEX Pharma GmbH vor:**

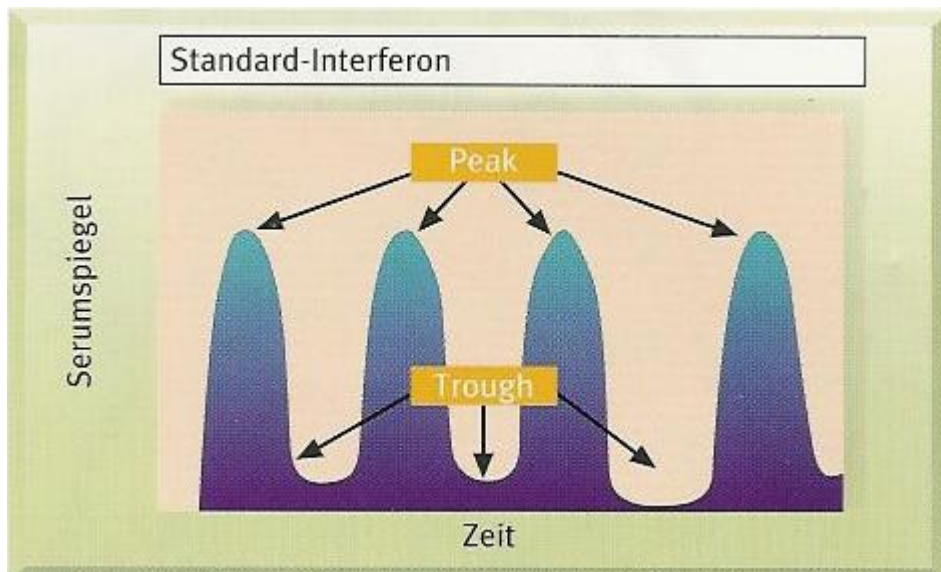
Empfohlene Dosis des Interferons-alpha-2b bei chronischer Hepatitis C:
drei Millionen I.E. drei mal pro Woche (TIW).

Optimale Behandlungsdauer des Interferon-alpha-2b: noch nicht festgelegt.
Empfohlene Therapiedauer zwölf Monate. Bei einigen Patienten sei eine Verlängerung auf 18 Monate nützlich.

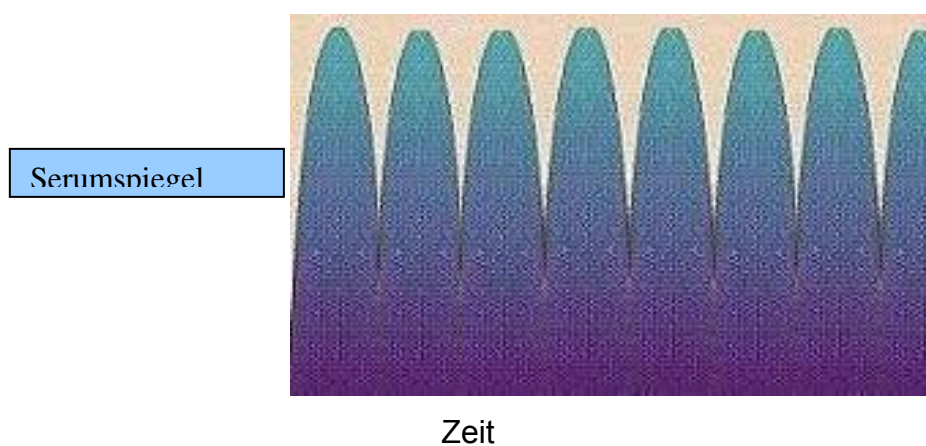
Pharmakokinetische Eigenschaften des Interferon-alpha-2b: Das gentechnisch hergestellte Interferon erreicht nach der subcutanen Applikation von 5 Millionen I.E. die höchste Plasmakonzentration nach 3-12 Stunden und ist bis zu 16 Stunden nachweisbar.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwei bis drei Stunden.

Die Bioverfügbarkeit beträgt 100%. Neutralisierende Antikörper entwickeln sich bei 6,2 % der Hepatitis-Patienten ohne Wirkungsverlust der Interferontherapie. Bei eingeschränkter renaler Funktion ist wegen der renalen Elimination eine Dosisreduktion nötig.



Modell der Pharmakokinetik (ESSEX Pharma,. Fachinformation)



Eigenes Modell der Pharmakokinetik bei einer täglichen Applikation von Interferon-alpha-2b

Gegenanzeigen gegen eine Therapie mit Interferon-alpha-2b:

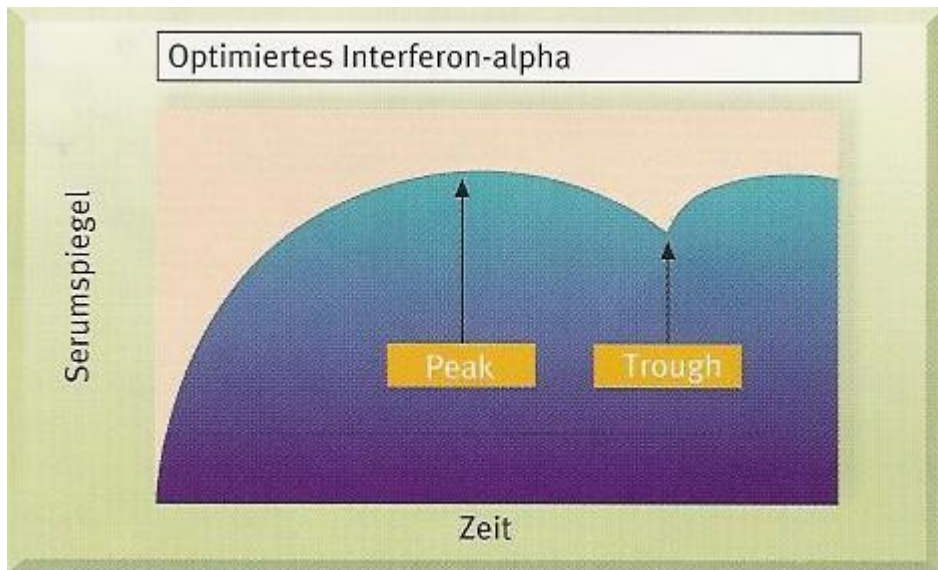
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber rekombinatem Interferon-alpha-2b
- Vorbestehende schwere Herzerkrankungen
- Schwere Funktionsstörungen der Leber und Nieren
- Epilepsie oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems
- Schwere psychiatrische Störung
- Dekompensierte Lebercirrhose bei chronischer Hepatitis
- Gleichzeitige oder kurz beendete immunsuppressive Therapie bei chronischer Hepatitis
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte
- Immunsupprimierte Patienten nach Transplantation
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankungen, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt
- Schlechte Verordnungstreue
- Anhaltender Drogenkonsum
- Schwangerschaft; Stillzeit

Nebenwirkungen einer Therapie mit Interferon-alpha-2b:

- Symptome eines grippalen Infekts
- Blutbildveränderungen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Mukositis
- Psychische Störungen
- Autoimmunologische Wirkungen,
- Netzhautblutungen, Cotton wool Herde der Netzhaut
- Schilddrüsenveränderungen, die sich als Hypo-oder Hyperthyreose manifestieren können.

Pharmakologische Weiterentwicklung des Interferon-alpha-2b:

Durch die Bindung von Interferon-alpha an Polyethylenglykol entstand ein pegyliertes Interferon-alpha mit verlängerter Halbwertszeit im Sinne einer Depotwirkung.



Modell der Pharmakokinetik (ESSEX Pharma, Fachinformation)

Peg Interferon-alpha-2b (PegIntron® , ESSEX Pharma) wurde 6/2000 in Deutschland zugelassen,

Peginterferon-alpha-2a (Pegasys®, Hoffmann-La Roche) 6/2002.

1.2.2 RIBAVERIN

Ribaverin ist ein synthetisches Guanosin-Analog mit virostatistischer Wirkung gegen viele DNA-und RNA-Viren.

Ribaverin allein hat keinen Effekt auf die HCV–Viruslast, obgleich eine Reduktion der Aminotransaminasen und eine Verbesserung der Leberhistologie bei 30-50 % der Patienten u.a. von DI BISCEGLIE 1995 beobachtet wurden.

In Kombinationstherapie mit Interferonen verstärkt es dessen Wirkung und wirkt immunmodulatorisch und immunsuppressiv. Ribaverin beeinflusst Th 1 Zytokine.

Die häufigste Nebenwirkung ist die hämolytische Anämie.

Kontraindiziert ist Ribaverin bei Anämie, Hämoglobinopathien, Niereninsuffizienz im Spätstadium und präexistenten bzw. hohem Risiko für kardiovaskuläre und koronare Herzerkrankung.

Die Ribaverinmedikation verbietet sich wegen teratogener und embryotoxischer Wirkung in der Schwangerschaft.

Eine effektive Kontrazeption ist erforderlich.

Die für die Kombinationstherapie empfohlene Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht:

800 mg / Tag bei einem Körpergewicht unter 65 kg.

1000 mg / Tag bei einem Körpergewicht von 65-85 kg.

1200 mg / Tag bei einem Körpergewicht über 85 kg.

1.2.3. EFFEKTIVITÄT ANTIVIRALER THERAPIEN:

Die anhaltende Viruseliminationsrate unter der etablierten Interferon-Mono-Therapie TIW beträgt maximal 30 %. In Ergänzung der Interferontherapie durch das synthetische Guanosin- Analogon Ribaverin zeigten sich bessere Erfolgsraten bis 43% für Interferon-alpha-2b TIW (ZEUZEM et al.2003) bzw. bis 61% für pegyliertes Interferon –alpha-2b (MANNS 2001).

1.3. SCHILDDRÜSENSTÖRUNGEN UNTER INTERFERONTHERAPIE

Schilddrüsenfunktionsstörungen sind im Rahmen einer chronischen Hepatitis C Infektion gehäuft und gelten als eine extrahepatische Manifestation der Erkrankung. Interferon induzierte Funktionsstörungen der Schilddrüse sind seit 1985 bekannt (FENTIMAN et al. 1985). Sie zählen zu den häufigsten Komplikationen der Interferontherapie.

Mehrere Studien zeigen sowohl eine erhöhte Rate thyreoidaler Antikörper mit oder ohne Klinik (KIEHNE; KLOEHN 1997; HINRICHSSEN 1999; TRAN et al. 2005) als auch eine höhere Thyreoiditisrate parallel zu einer Interferontherapie. (MARCELLIN 1995) . Eine Übereinstimmung in der Thyreoglobulinsequenz und der Nukleotidsequenz einiger HCV Quasispezies wird als Ursache dieser erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern und Schilddrüsenstörungen vermutet (HSIEH et al. 2000).

MANDAC et al. unterscheiden 2006 zwischen autoimmuner und nicht autoimmuner Interferon induzierter Thyroiditis in Abhängigkeit vom Antikörperstatus.

Die Firma ESSEX Pharma gibt in der Fachinformation von 1999 die Häufigkeit des Auftretens von Schilddrüsenfunktionsstörungen mit 2,8 % an, in einen Therapiemanagement Editorial vom 14.2.2001 mit bis zu 10% jeweils für die etablierte Interferon-alpha-2b Therapie 3 mal 3 Millionen I.E. pro Woche (TIW).

In den Informationen der Firma ESSEX wird folgende Patientenüberwachung empfohlen:

Thyreotropin Spiegel (TSH) vor Therapiebeginn und bei Symptomen (Standardinformation1999).

2002 in einem Editorial zum Therapiemanagement wird die TSH Kontrolle mindestens alle drei Monate empfohlen.

Zum Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen unter der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie TIW finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben:

Tabelle 1.3.1: Unterschiedliche Beobachtungsergebnisse bezüglich des Auftretens einer Schilddrüsenerkrankung unter Interferontherapie

Verfasser	Interferon-alpha-Therapie der chron.Hepatitis C +/- Ribaverin	Patienten- zahl	Schilddrüsen- funktionsstörungen neu aufgetreten
Schultz 1989	1 MU TIW	20	20 %
Di-BISCEGLIE 1989	2 MU TIW	21	9,5 %
BERRIS 1991	3-10 MU TIW	54	5,5 %
MARCELLIN 1991	3-10 MU TIW	69	11 %
LISKER-MELMAN 1992	2 MU TIW	61	7 %
PATERON 1992	3 MU TIW	22	9 %
BAUDIN 1993	3-10 MU TIW	68	12 %
GRAUS 1993	3-6 MU TIW 6-12 Mon. (TSH dreimonatlich)	152	4,46 %
TSANOS 1994	5 MU TIW /6 Mon.	32	6,25 %

GEHRING 1996	6 MU TIW Nur Frauen	39	18 %
ROTI 1996	3-9 MU TIW	32	25 % bei prätherap. path.TSH 60%
REDDY 1997	Interferon-alpha-2a	616	4,7 % bei prätherap. path.TSH 45%
KIEHNE 1997	3-9 MU TIW	53	1,9 %
TSUBOI 1998	9 MU daily 2 Wochen >> TIW 22 Wochen	86	33,7 %
AMENOMORI 1998	Interferon-alpha-2a/2b/nat. 3-10 MU TIW z.T. 2 Wo Induktion daily	59	10 % Bei prätherap path. TSH 26,3 %
STRYEK- KAMINSKA 1998	3 MU TIW	60	28%
HINRICHSEN 1999	Interferon-alpha-2b	96	9 %
PATEL 2002	3 MU TIW PEG Interferon	23 23	52% 13%
DALGARD 2002	3 MU daily 4 Wo>> 3 MU TIW 22 Wo	254	11,7% Indukt./TIW 11,9% TIW
NASSER 2004	TIW PEG Interferon	245	Insgesamt 15,9 % Peg.Interferon 25%

SAHNI 2005	PEG Interferon	39	23 %
MONCOUCY 2005	TIW Peg. Interferon	221	7%
TRAN 2005	3 MU TIW 6/12 Mon.	272	6,7 %
MURATORI 2005	3-6 MU TIW	196	11 %
KEE 2006	3-5 MU TIW Peg. Interferon	461	12,5 % 12.8 %

Abkürzungen:

TIW = Interferon-Therapie drei mal pro Woche

MU = Millionen I.E.

„daily“= tägliche Interferongabe

2 PROBLEMSTELLUNG

Vor dem Hintergrund des Optimierungsbedarfs der Langzeitergebnisse der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie (drei mal pro Woche 3 Millionen I.E.) und der Untersuchungsergebnisse zur Viruskinetik (ZEUZEM 1999) sowie pharmakologischen Aspekten des Interferon-alpha-2b versprach die Therapiestrategie der täglichen Interferonapplikation eine Steigerung der Effektivität der Viruselimination.

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Rahmen der täglichen Interferon-alpha-2b Behandlung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im Sinne einer prolongierten Induktionsphase mit den Fragen:

- 1) Sind Schilddrüsenfunktionsstörungen bei intensivierter, täglicher Interferon-alpha-2b-Therapie häufiger?**
- 2) Besteht eine Dosisabhängigkeit?**
- 3) Wie schnell tritt eine Schilddrüsenfunktionsstörung auf, muß das bisherige Kontrollregime modifiziert werden?**
- 4) Entstehen Konsequenzen für die Praxis?**

3 Patienten und Methodik

Die Beantwortung der in der Problemstellung formulierten Fragen zu Wirkungen der intensivierten Interferon-alpha-2b Therapie auf die Schilddrüse bot sich an durch entsprechende Auswertung der Behandlungsdaten von Patienten, die im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (Produktbeobachtung, ESSEX Pharma) behandelt wurden.

Der Grundgedanke und die Zielsetzung der Anwendungsbeobachtung war die Optimierung der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie drei mal pro Woche durch tägliche Interferongabe resultierend aus neuen Erkenntnissen zur Viruskinetik und zum Mutationsverhalten des Hepatitis C Virus (ZEUZEM et al., 1999) in Zusammenschau mit der bekannten Pharmakokinetik des Interferon-alpha-2b .

3.1 Diagnostik, Therapiedurchführung und Methodik

In dieser Arbeit wurden Daten von 101 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion und der Indikation zur Interferontherapie untersucht.

Anamnese, körperliche Untersuchung, laborchemische Diagnostik und Sonografie des Abdomens sicherten die Diagnose. Die Indikation einer Leberpunktion zur Gewinnung der Leberhistologie wurde individuell gestellt.

Nach Überprüfung der Indikation, Ausschluss möglicher Kontraindikationen und Abschätzung der Patientencompliance wurden die Patienten eingehend über Therapie Nebenwirkungsprofil und Kontrollmanagement aufgeklärt.

101 Patienten begannen im Zeitrahmen Januar 1998 bis März 99 mit der täglichen Interferon-alpha-2b Therapie. Die Erfassung erfolgte strukturiert im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung. Standardisierte Auswertebögen wurden verwendet (siehe Anlage1).

Die Patienten applizierten initial täglich 5 Millionen I.E. Interferon-alpha-2b subcutan. (IntronA® ESSEX Pharma)

Einzelne Patienten wurden im ersten Monat mit 5 Millionen I.E. Interferon-alpha-2b dreimal pro Woche behandelt (TIW) mit anschließenden Wechsel des Therapieregimes auf die tägliche Applikation.

Gemäß medizinischem Standard wurden die Patienten in den ersten vier Wochen wöchentlich klinisch nachuntersucht, die Standard- Laborwerte (s. unten) einschließlich der HCV-RNA Bestimmung, des TSH- Wertes, des freien T3- und freien T4-Wertes.

Ab dem 2. Behandlungsmonat erfolgte die Überprüfung dieser Parameter routinemäßig monatlich sowie jederzeit bei gegebener Indikation.

Die Interferon-alpha-2b Therapie wurde entsprechend dem Genotyp, der Anamnese vorausgegangener frustraner Interferontherapien und des aktuellen Therapieverlaufs um Ribaverin 800-1200 mg täglich per oral (Rebetol ® ESSEX Pharma) und in einigen Fällen um Amantadin 2x100 mg täglich per oral (Infex ® Merck Pharmaceuticals) erweitert.

Einem Therapieerfolg entsprach ein negativer Virus- RNA Nachweis im Serum. Die Reduktion der Interferondosis erfolgte nach 24 Wochen bei negativer Viruslast. Nach weiteren sechs Monaten negativer Viruslast wurde die Therapie erfolgreich abgeschlossen.

In Korrelation zu den Ergebnissen der Verlaufskontrollen (des Genotyps, der Viruslast, des Nebenwirkungsprofils) erfuhr diese Therapiestrategie im Einzelfall individuelle Variationen. Die Interferondosis wurde auf 2,5 und 1,5 Millionen I.E. reduziert oder vereinzelt das Therapieschema mit dreimal wöchentlicher Interferongabe (TIW) verwendet, oder bei Bedarf die Therapie nochmals intensiviert. Um den anhaltenden Therapieerfolg zu dokumentieren bzw. um Rückfälle direkt zu registrieren wurden die Patienten im ersten Jahr nach Abschluss der Therapie monatlich entsprechend dem Standardschema kontrolliert. Danach erfolgten jährliche Kontrollen. Therapieabbrüche resultierten aus primärem Therapieversagen, aus mangelnder Compliance oder aus Nebenwirkungen der Therapie.

3.2 Überwachungsmodalitäten

Die standardisierten Kontrollen umfassten folgende Untersuchungen:

Leberenzyme, Bilirubin, Blutbild, Gerinnung, Gesamteiweiß und Elektrophorese, Blutzucker; Elektrolyte und Nierenretentionswerte, Autoimmunstatus, Alpha-1-Feto-Protein, HCV-Antikörper, HCV-RNA Nachweis, TSH, freies T3, freies T4,

HCV Genotyp und Subtyp (Eingangsuntersuchung),

Thyreoglobulin Antikörper, Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase, TSH-Rezeptor-Antikörper nach individueller Indikation.

Die HCV Untersuchungen, die Untersuchungen der Schilddrüsenparameter (in Radioimmunassay- bzw. Immunoluminometrischer Assay-Methode) des Autoimmunstatus wurden in einem zertifizierten, externen Labor durchgeführt. (Prof. Seelig & Partner, Karlsruhe)

Die übrigen Laborparameter wurden im zertifizierten, internen Labor untersucht.

Schilddrüsenultraschalluntersuchungen und Schilddrüsen szintigramme wurden individuell indiziert und intern durchgeführt.

3.3. Normwerte der Schilddrüsenparameter:

Tabelle 3.3.1:

Laborparameter im Serum	Grenzwerte (Labor Seelig)
	Frauen Männer
TSH	0,1-4,0 µU/ml
Freies T3	2,0-4,2 pg /ml
Freies T4	0,8-1,7 ng/dl
TSH Rezeptor Autoantikörper	<5.00 U/l
Thyreodale Peroxidase Autoantikörper	1:<100 U/ml
Thyreoglobulin Antikörper	1:<100 U/ml

4. RESULTATE

4.1. CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN

101 Patienten fanden Eingang in die Anwendungsbeobachtung, es waren 42 Frauen und 59 Männer. Die Altersspanne zu Therapiebeginn reichte von 26 bis 63 Jahre, in der Gesamtgruppe aller Patienten betrug das Alter im Durchschnitt 40,4 Jahre. Die untersuchten Frauen waren im Durchschnitt 42,4 Jahre alt, die untersuchten Männern 39,5 Jahre alt.

Wegen einer zu kurzen Beobachtungsdauer von 21 bzw. 22 Tagen wurden die Daten zweier Patienten nicht in die weitergehende Auswertung hinsichtlich Entwicklung einer Schilddrüsenerkrankung einbezogen.

Die Daten von weiteren 4 Patienten bei denen Lücken bei den Kontrollen der Schilddrüsenparameter auffielen, wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Klinisch zeigten diese sechs Patienten keine Auffälligkeiten bezüglich der Schilddrüse.

Die Daten von 95 Patienten wurden strukturiert mit der Frage der Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung ausgewertet.

4.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der 95 Patienten, deren Unterlagen auf Störungen der Schilddrüse hin untersucht wurden, betrug 40,75 Jahre.

Die Frauen waren durchschnittlich 42,7 Jahre alt, die Männer waren durchschnittlich 39,7 Jahre alt.

4.1.2 Geschlecht

40 Patientinnen und 55 Patienten wurden untersucht. Der Männeranteil überwiegt mit 58 % gegenüber dem Frauenanteil von 42 %.

4.1.3 Schilddrüsenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen anamnestisch

Eine Patientin gab eine Strumektomie und eine zweite Patientin eine Radiojodtherapie an. Autoimmunerkrankungen wurden nicht angegeben.

4.1.4 Hepatitis C Genotyp

Genotypisch setzte sich die Patientengruppe (101 Patienten) zusammen aus den HCV- Genotypen:

- 25 x HCV-Genotyp 1a (25%)
- 41 x HCV-Genotyp 1b (40%)
- 3 x HCV-Genotyp 2a (3%)
- 7 x HCV-Genotyp 2b (7%)
- 3 x HCV-Genotyp 2c (3%)
- 19 x HCV-Genotyp 3a (19%)
- 3 x HCV-Genotyp 4 (3%)

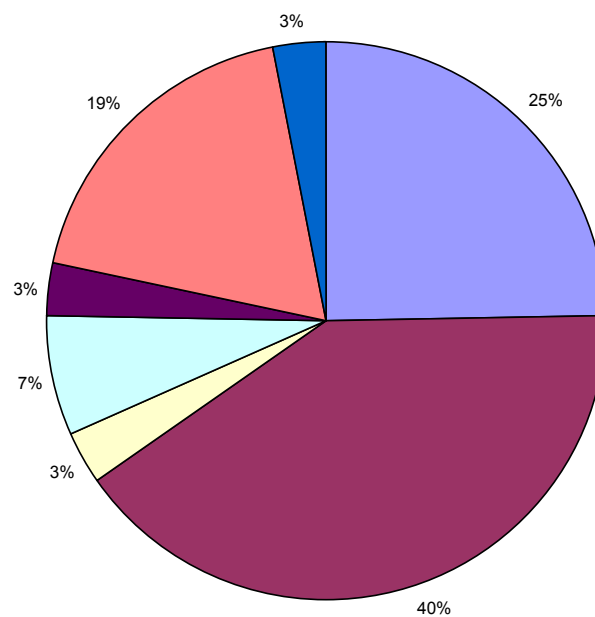


Abbildung 4.1. 4: Prozentuale Aufteilung der HCV –Genotypen

Zusammengefasste Prozentuale Verteilung der HCV-Genotypen:

HCV Genotyp 1= 65%

HCV Genotyp 2= 13%

HCV Genotyp 3= 19%

HCV Genotyp 4 = 3%

Die größte Gruppe wurde mit 65 % von den Patienten mit dem HCV Genotyp 1 gebildet. Patienten mit Infektion durch HCV Typ 1 oder 4 haben nach Studienlage die schlechteren Heilungschancen im Vergleich zu Infizierten mit HCV Typ 2 oder 3. Nur ein Drittel der Gesamtpatientengruppe war mit HCV-Genotypen 2 und 3 infiziert.

4.1.5 Frühere Interferon-Therapien ohne bzw. ohne anhaltenden Therapieerfolg

10 Patienten, 4 Frauen und 6 Männer waren durch eine vorausgegangene Interferon -Monotherapie nach dem Schema der Interferongabe dreimal pro Woche nicht im Sinne einer bleibenden Viruselimination geheilt worden. Die Differenzierung des Virus -RNA-Genotyps zeigte folgende Verteilung:

4 x HCV- Genotyp 1a,

2 x HCV- Genotyp 1b,

3 x HCV- Genotyp 3a,

1 x HCV- Genotyp 2b.

Die Schilddrüsenwerte waren bei diesen Patienten vor der Interferontherapie bis auf einen Patienten mit einer HCV-Genotyp 3a Infektion unauffällig. Das TSH war bei diesem Patienten auf 5,12 µU/ml erhöht. Klinische Symptome einer Unterfunktion der Schilddrüse lagen zu Therapiebeginn nicht vor, traten aber unter Therapie mit Interferon-alpha-2b auf. Der Patient erhielt eine Medikation mit Levothyroxin.

4.1.6 Koinfektionen

Keine Koinfektionen mit HBV oder HIV

4.1.7 Schilddrüsenstörung vor Beginn der Interferontherapie

10 Patienten hatten vor Therapie einen pathologischen TSH Wert

Das freie T3 und T4 lag stets im Normbereich. Ein Patient hatte eine isolierte Erhöhung des freien T3 Spiegels. Klinische Symptome lagen zu Therapiebeginn nicht vor. Es handelte sich um subklinische Schilddrüsenstörungen.

Patient/ in	TSH in $\mu\text{U/ml}$ NW 0,1-4,0
2ZA	0,06
13Hel	4,59
4BA	4,77
5BR	4,98
17GC	5,12
25LA	4,93
16ED	<0,06
88JH	4,9
54JM	<0,09
76 BD	4,28

Tabelle Nr. 4.1.7: Patienten mit pathologischem TSH vor Interferontherapie

4.1.8 Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und Gesamtinterferondosis

Die Beobachtungsdauer der 95 Patienten variierte entsprechend der Behandlungsdauer, den Erfordernissen der Nachkontrolle und der Patientencompliance.

Es gab Therapieabbrüche nach einigen Wochen, andere Patienten wurden über Jahre hinweg betreut, so nach erfolgreicher Therapie zunächst monatlich und später einmal im Jahr.

Die Beobachtungsdauer lag zwischen 70 Tagen und 6 Jahren. Die oft Jahre währende Überwachung wurde statistisch bei 365 Tagen nach Therapieende storniert um den statistischen Durchschnittswert nicht zu verzerren. Mit dieser Vorgabe betrug die Gesamtbeobachtungsdauer im Mittel 551 Tage (zwischen 70 und 827 Tage).

Die Patienten wurden im Mittel 345 Tage mit Interferon alpha-2b behandelt (70-634 Tage).

Die Interferon alpha-2b Gesamtdosis summierte sich insgesamt auf durchschnittlich 1411,5 Millionen I.E. pro Patient (zwischen 350-2757,5 Millionen I.E.).

4.2. REAKTIONEN DER SCHILDDRÜSE UNTER TÄGLICHER INTERFERONTHERAPIE

Die Schilddrüse zeigte unter der Interferon-alpha-2b Therapie unterschiedliche Reaktionen.

Entsprechend den Befunden des TSH, fT3, fT4, der individuell indizierten Untersuchung der Autoantikörper der Schilddrüse, den klinischen Aspekten und der Sonografie/Szintigrafie wurden die Patienten unter 4.2.1 definierten Reaktionsgruppen zugeordnet.

Ein Patient wurde im Rahmen seiner symptomatischen Überfunktion der Schilddrüse kurzfristig auf einer internistischen Allgemeinstation stationär behandelt.

Alle klinisch manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen waren medikamentös gut beherrschbar. In keinem Fall musste die Interferontherapie ausgesetzt werden.

Reaktionen der Schilddrüse unter täglicher Interferontherapie:**4.2.1 Reaktionsgruppen:**

1. Neu aufgetretene, klinisch symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse mit Indikation einer medikamentösen Therapie.
2. Auf dem Boden einer subklinischen Störung vor Interferontherapie aufgetretene, klinisch symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse mit Indikation einer medikamentösen Therapie.
3. Neu aufgetretene subklinische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse ohne Indikation einer medikamentösen Therapie.
4. Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung vor Interferontherapie aufgetretene Schilddrüsenfunktionsstörung ohne Indikation einer medikamentösen Therapie.
5. Patienten mit einem einzigen, grenzwertig erhöhten Schilddrüsenparameter und fraglichem Zusammenhang mit der Interferon-Therapie.
6. Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion.
7. Patienten mit Normalisierung einer subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörung unter Interferontherapie.

Tabelle 4.2.1:

Patienten ,die eine therapiebedürftige Schilddrüsenfunktionsstörung unter der intensivierten Interferontherapie entwickelten:

	1	2
16 Patienten	11/16	5/16
Art der Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose: 3x Hyperthyreose: 2x Biphasischer Verlauf:6x	Hypothyreose:4x Biphasischer Verlauf :1x
Schilddrüsen Antikörper	Positiv:7x Nicht untersucht.:4x	Positiv:1x Nicht untersucht.:4x
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin :9x Carbimazol:2x Metoprolol:1x	Levothyroxin: 5x

4.2.2 Prozentuale Verteilung der Reaktionsgruppen 1-7 :

- Neu aufgetretene therapiebedürftige Schilddrüsenstörung 11/95 (12 %)
- Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung entstandene, therapiebedürftige Störung der Schilddrüsenfunktion 5/95 (5 %)
- Neu aufgetretene subklinische Störung der Schilddrüsenfunktion 6/95 (6 %)
- Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung exacerbierte nicht therapiebedürftige subklinische Schilddrüsenstörung 3/95 (3 %)
- Suspekter, isolierter, grenzwertiger Schilddrüsenparameter 4/95 (4 %)
- Normale Schilddrüsenfunktion 63/95 (67 %)
- Normalisierung einer subklinischen Schilddrüsenstörung 3/95 (3 %)

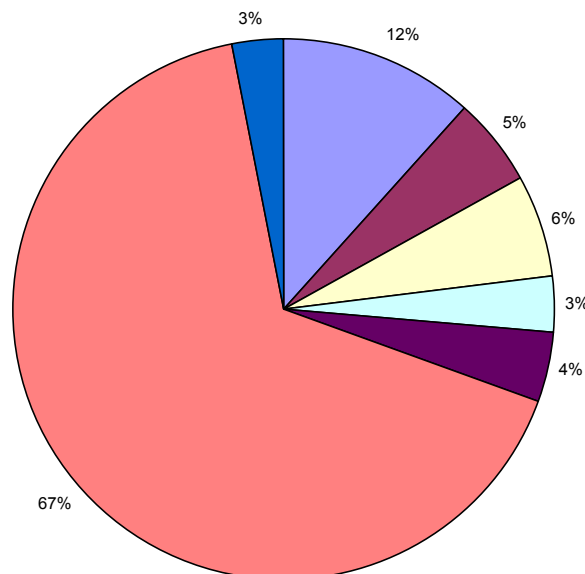


Abbildung 4.2.2: Prozentuale Verteilung der Reaktionen der Schilddrüse unter täglicher Interferontherapie der Gesamtgruppe

4.2.3 Reaktionen der Schilddrüse unter Interferontherapie in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion vor Interferontherapie

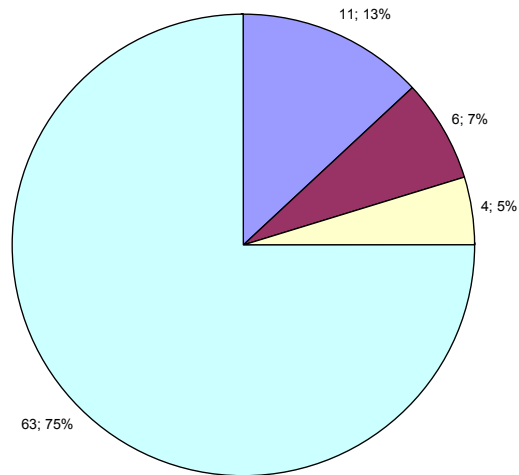


Abbildung 4.2.3.1: Reaktionen der Schilddrüse bei normalen Schilddrüsenwerten vor Interferontherapie (N= 84)

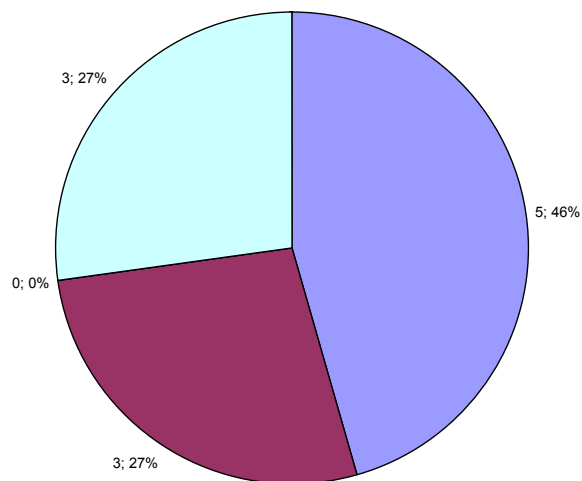
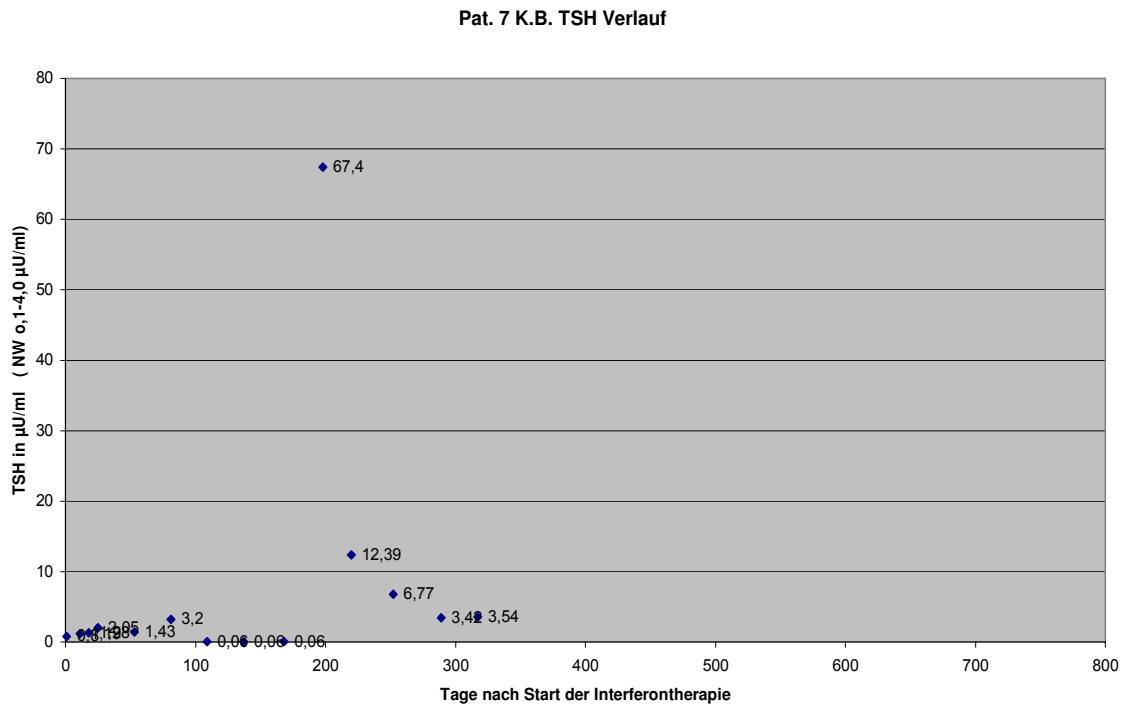


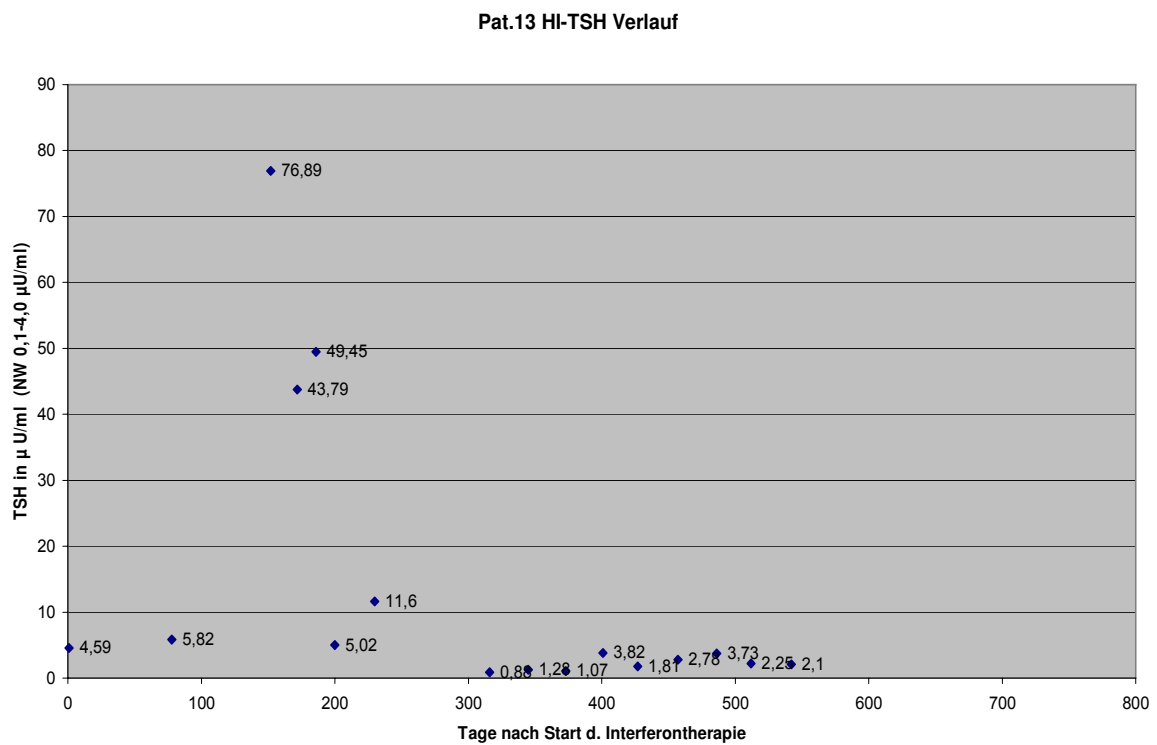
Abbildung 4.2.3.2: Reaktionen der Schilddrüse bei pathologischen Schilddrüsenwerten vor Interferontherapie (N= 11)

- therapiebedürftige Schilddrüsenstörung
- nicht therapiebedürftige Schilddrüsenstörung
- Suspekter Einzelwert
- Normale Schilddrüse

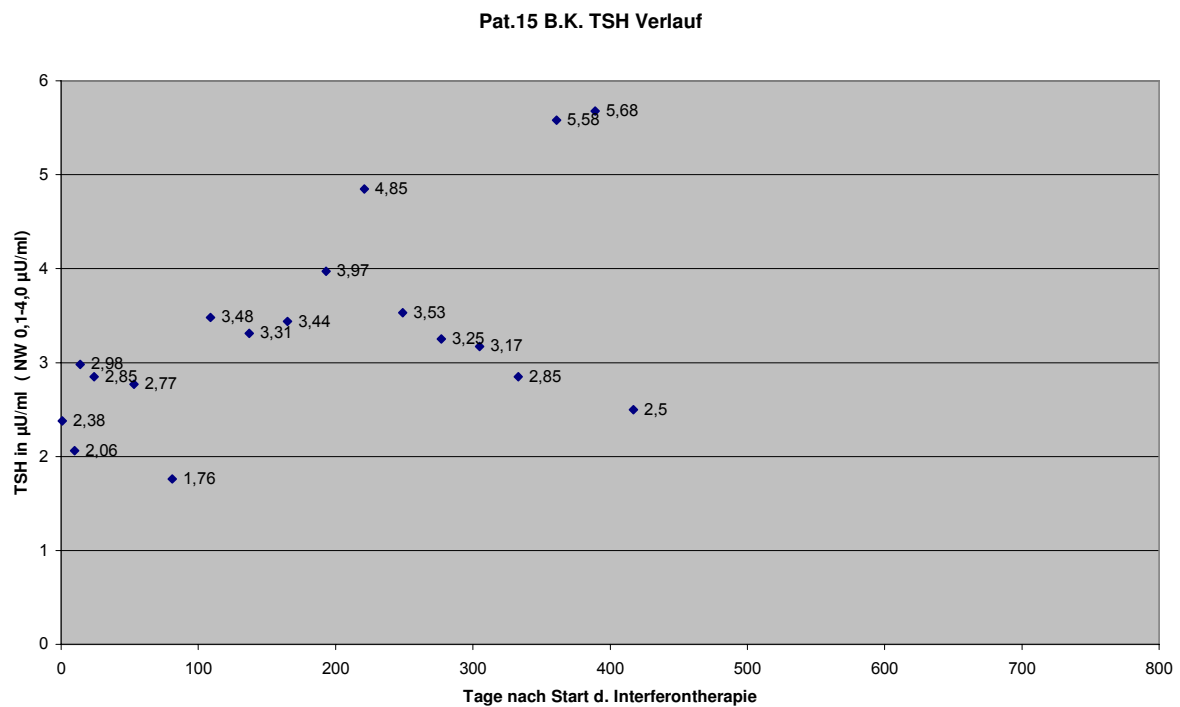
4.2.4 Beispiele des TSH-Verlaufs für unterschiedlichen Reaktionen der Schilddrüse unter der täglichen Interferontherapie



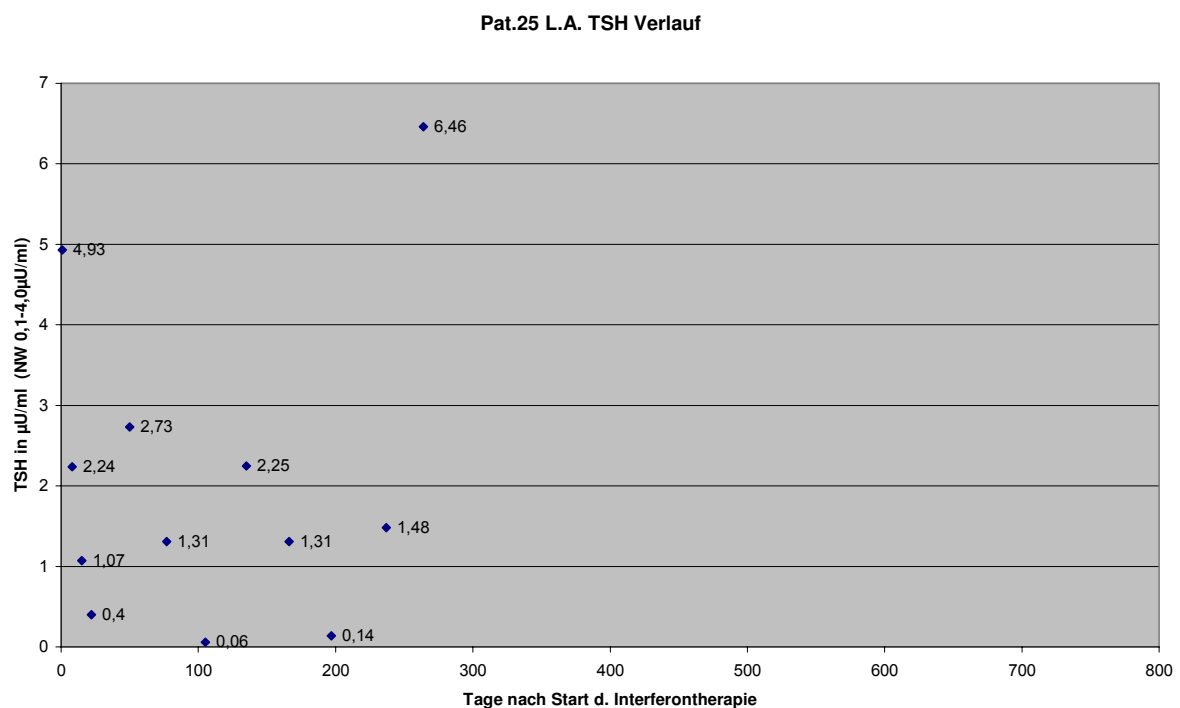
Grafik 4.2.4.1: Neu aufgetretene therapiebedürftige Schilddrüsenstörung



Grafik 4.2.4.2: Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung entstandene, therapiebedürftige Störung der Schilddrüsenfunktion



Grafik 4.2.4.3: Neu aufgetretene subklinische Störung der Schilddrüsenfunktion



Grafik 4.2.4.4: Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung exacerbierte nicht therapiebedürftige subklinische Schilddrüsenstörung

	1.Neue SD-störung mit Therapiebedarf	2.Exacerb. subklin. SD-störung mit Therapiebedarf	3.Neue SD-störung ohne Therapiebedarf	4.Exacerb. subklin. SD-störung ohne Therapiebedarf	5.Singulär suspekter Wert	6+7. SD-funktion normal unter Interferontherapie
95 Patienten	11/95	5/95	6/95	3/95	4/95	66/95
Alter in Jahren (40,75J.)	42	39,6	44,7	39	41,5	40,3
Behandlungstage (360)	450	362	417	408	327	326
Interferongesamtdosis in MU (1457)	1535	1546	1592	1803	1527	1354
1.Tag d. Auftretens der Schilddrüsenstörung	200	104	204	142	(465)	-
Interferondosis in MU bei Auftreten der Schilddrüsenstörung	839	489	929	710	(15139)	-
Early viral response EVR (N=72)	10	5	6	3	3	45
Nachkontrolle in Tagen (205 Tage)	252	259	270	175	99	195,5
Relapse (N=9)	1					8
Nachkontrolle d. EVR länger als 180 Tage= Sustained viral response (SVR) (N=38)	7	5	5	1	1	19
Nachkontrolle des EVR kürzer als 180 Tage (N=25)	2 (140+4 Tage)	0	1 (133 Tage)	2 (0+161 Tage)	2 (0+29Tage)	18
Non Response (N=23)	1				1	21

Abbildung 4.2.4.5. : Unterschiedliche Reaktionen der Schilddrüse der Gesamtgruppe

4.3 VERGLEICH REAKTIONSGRUPPEN 1-7 IN BEZUG

4.3.1 Geschlecht

Männer	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 1	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 2	Störung der Schilddrüse Ohne Therapiebed. 3	Störung der Schilddrüse Ohne Therapiebed. 4	Suspekter Einzelwert 5	Normal 6+7
N=55	3/ 55	1/ 55	2/ 55	3/ 55	4/ 55	42/ 55
Schilddrüsen- Erkrankung anamn.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vor Interferon TSH/ft3/ft4	Normal	TSH erhöht	Normal	1xTSH erhöht 1x TSH ernied. 1x ft3 erhöht		2x TSH erhöht
Alter in Jahren bei Th. beginn (39,7 J.)	33	33	40	39	41,5	39,9
Beobachtungs- tage (552)	623,66	523	751	584	425	552,1
Behandlungs- tage(370)	412,3	356	497	408	327	361,9
Interferon Gesamtdosis in Millionen I.E. (1526)	1560	968	1533	1825	1527	1626
1. Tag der Schilddrüsen- Störung	220,1	93	155	142	465	
Interferon Dosis am 1.Tag der SD-Störung	884	310	795	710	(1513)	
Klinische Symptome	3xja	1xja	2x nein	3x nein	4x nein	nein
SD-Erkrankung	Hypothy. 1x Hyperthy. 1x Biphasisch 1x	Hypothy. 1x	Lat.Hypothy.1x Lat..Hypert.1x	Lat. Hyperth.1x Biphasisch 2x	1 Wert path.	nein
Ribaverin- medikation	1x	nein	2x	2x	3x	26
Viruslast bei Therapieende EVR (N=41/55) NR (N=14/55)	2x negativ 1x positiv	1x negativ	2x negativ	3x negativ	3x negativ 1x positiv	30 x negativ 12 x positiv
Relapse (N=6/41)	Nein	nein	nein	nein	Nein	6x
Nachkontrolle länger als 180 Tage ohne Relapse (19/35)	2 /2	1/1	1/3	1/2	1/3	13/24

Abbildung 4.3.1.1: Reaktionen der Schilddrüse bei den Männern

Frauen	Therapie bed. Störung der Schilddrüse 1	Therapie bed. Störung der Schilddrüse 2	Störung der Schilddrüse ohne Therapiebed 3	Normal 6+7I
N=40	8 /40	4/40	4/40	24/40
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch TSH/FT3/FT4 vor Therapie	nein	Nein TSH 3x erhöht 1x erniedrigt	1x Z.n. StrumaOP	1x Z:n Radiojodth. 1x TSH erniedrigt
Alter in Jahren bei Therapiebeginn (42,7 J.)	45	41,25	47	41,4
Beobachtungstage	465+255	364+282	671	490,3
Behandlungstage	444	364	375,5	284,5
Interferon Gesamtdosis in Millionen I.E. (1374)	1663	1690	1458	1211
1. Tag der Schilddrüsenstörung	180	107	227,5	—
Interferondosis am 1.Tag der Schilddrüsenstörung	823	622	1015,6	-
Klinische Symptome	8x ja	4x ja	4x nein	
Schilddrüsenstörung	Hypothyreose 2x Hyperthyreose 1x Biphasisch 5x	Hypothyreose 3x Biphasisch 1x	Lat. Hypoth.3x Lat.Hyperth.1x	—
Ribaverinmedikation	6x	2x	2x	14x
Viruslast bei Therapieende EVR: N=31/40	8x negativ	4x negativ	4x negativ	15 x negativ 9 x positiv
Relapse (N=3/31)	1x	nein	nein	2x
Nachkontrolle länger als 180 Tage ohne Relapse SVR: N=20/28	6/8	4/4	4/4	6/13

Abbildung 4.3.1.2: Reaktionen der Schilddrüse bei den Frauen

Reaktionen der Schilddrüse unter Interferon-alpha-2b Vergleich Männer-Frauen (Prozentanteile)

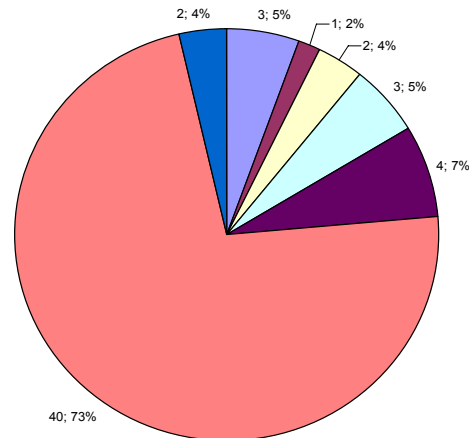


Abbildung 4.3.1.3: Reaktionen der Schilddrüse bei den Männern (N=55)

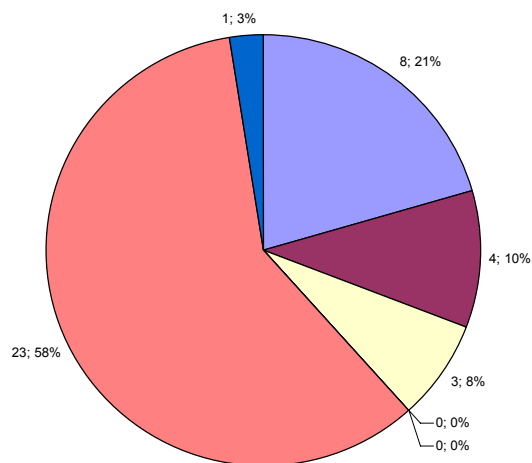


Abbildung 4.3.1.4: Reaktionen der Schilddrüse bei den Frauen (N=40)

- Neu aufgetretene therapiebedürftige Schilddrüsenstörung
- Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung entstandene, therapiebedürftige Störung der Schilddrüsenfunktion
- Neu aufgetretene subklinische Störung der Schilddrüsenfunktion
- Auf dem Boden einer subklinischen Schilddrüsenstörung exacerbierte nicht therapiebedürftige subklinische Schilddrüsenstörung
- Suspekter, isolierter, grenzwertiger Schilddrüsenparameter
- Normale Schilddrüsenfunktion
- Normalisierung einer subklinischen Schilddrüsenstörung

Die Häufigkeit des Auftretens einer Schilddrüsenstörung unter täglicher Interferon-alpha-2b Therapie war geschlechtsabhängig bei Frauen größer als bei Männern. Eine therapiebedürftige autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörung nach initial normaler Schilddrüsenfunktion trat bei Frauen in 23 % auf, bei Männern in 5,3 %. Eine therapiebedürftige autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörung nach initial pathologischer Schilddrüsenfunktion trat bei Frauen in 80% auf, bei Männern in 17 %.

Die Wahrscheinlichkeit keine Störung der Schilddrüse unter Interferontherapie zu entwickeln betrug bei Männern über 77%, bei Frauen nur 60 %. Obwohl sowohl die Interferon Behandlungsdauer als auch korrelierend die Interferon-Gesamtdosis höher waren.

Zusammenfassend ist bei den Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Interferon der Anteil der Frauen erhöht und die klinische Intensität des Prozesses bei den Frauen im Vergleich zu Männern erhöht, erkennbar am höheren Anteil der therapiebedürftigen Schilddrüsenstörungen und dem niedrigeren Anteil der subklinischen Schilddrüsenstörungen.

4.3.2 Alter

Männer, die eine therapiebedürftige Schilddrüsenstörung entwickelten waren im Durchschnitt 33 Jahre alt.

Dieses Alter unterhalb des Durchschnittsalters der Gesamt-Männergruppe von fast 40 Jahren, jedoch bestand diese Untergruppe aus nur vier Patienten.

Frauen, die eine therapiebedürftige Schilddrüsenstörung entwickelten waren im Durchschnitt 45,6 Jahre alt.

Der Altersdurchschnitt der Gesamt-Frauengruppe betrug 42,7 Jahren.

4.3.3 HCV Genotypen

Die Verteilung der Genotypen ist in der Gruppe der Patienten, die eine Störung der Schilddrüsenfunktion entwickelten vergleichbar mit der Patientengruppe mit normaler Schilddrüsenfunktion.

Hepatitis C Virus Genotyp	Gesamt-Patienten-Gruppe	Therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse 1	Therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse TSH prätherapeut. pathologisch 2	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse 3	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse TSH prätherapeut. pathologisch 4	Suspekter Einzelwert 5	Normal 3 Pat. vor Th. path TSH 6+7
Patienten	N=95	N=11	N=5	N=6	N=3	N=4	N=66
1a	N=24 25,3%	N=2 18,2%	N=1 20 %	N=2 33,3%	N=1 33%	N=2 50%	N=16 24,2%
1b	N=40 42,1%	N=4 36,4%	N=3 60%	N=2 33,3%		N=1 25 %	N=29 44%
2a	N=3 3,2%	N=1 9,1%					N=2 3%
2b	N=7 7,4%	N=1 9,1%		N=1 16,75%			N=5 7,6%
2c	N=3 3,2%	N=1 9,1%			N=2 66%		
3a	N=17 17,9%	N=2 18,2 %	N=1 20%	N=1 16,75%		N=1 25%	N=12 18,2%
4	N=3 3,2%						N=2 3%

Abbildung 4.3.3.1: Reaktionsgruppen und HCV Genotyp

4.3.4 Ribaverinmedikation

	Gesamt-Patienten-gruppe	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 1	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 2	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse 3	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 4	Suspekter Einzelwert 5	Normal 3 Pat. hatten vor Interferonther. ein path. TSH 6+7
Patienten	N=95	N=11	N=5	N=6	N=3	N=4	N=66
Ribaverin	41x 43%	7x 63%	2x 40%	4x 67%	2x 67%	3x 75%	23x 35%

Abbildung 4.3.4.1: Reaktionsgruppen / Ribaverinmedikation

4.3.5 Interferon-Therapiedauer und Interferondosis bei Auftreten einer Schilddrüsenstörung

	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 1	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 2	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse 3	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 4	Suspekter Einzelwert 5	Normal 3 Pat. mit path. TSH vor Interferon-Therapie 6+7
95 Patienten	N=11	N=5	N=6	N=3	N=4	N=66
Behandlungstage (349)	435	362	417	408		326
Σ Interferon-alpha in Millionen I.E. (1495,1)	1631	1546	1592	1803	1534	1354
1.Tag der Schilddrüsenstörung	200	104	204	142	(465)	
Σ Interferon bei Auftreten einer Schilddrüsenstörung	840	489	929	710	1613	

Tabelle 4.3.5.1: Behandlungszeit /Interferon Dosis kumulativ bei Auftreten der Schilddrüsenstörung und am Ende der Interferontherapie

Schilddrüsenfunktionsstörungen traten in den einzelnen Reaktionsgruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Kumulativdosen auf.

In zeitlicher Abfolge entwickelten die Patienten mit subklinischer Störung der Schilddrüse im Mittel am Behandlungstag 104 der Interferonbehandlung eine therapiebedürftige Unter- oder Überfunktion der Schilddrüse (Reaktionsgruppe 2) bzw. im Mittel bei Tag 142 eine Schilddrüsenfunktionsstörung ohne Therapienotwendigkeit (Reaktionsgruppe 4).

Neu auftretende Störungen der Schilddrüse manifestieren sich um den 200. Behandlungstag (Reaktionsgruppen 1+3).

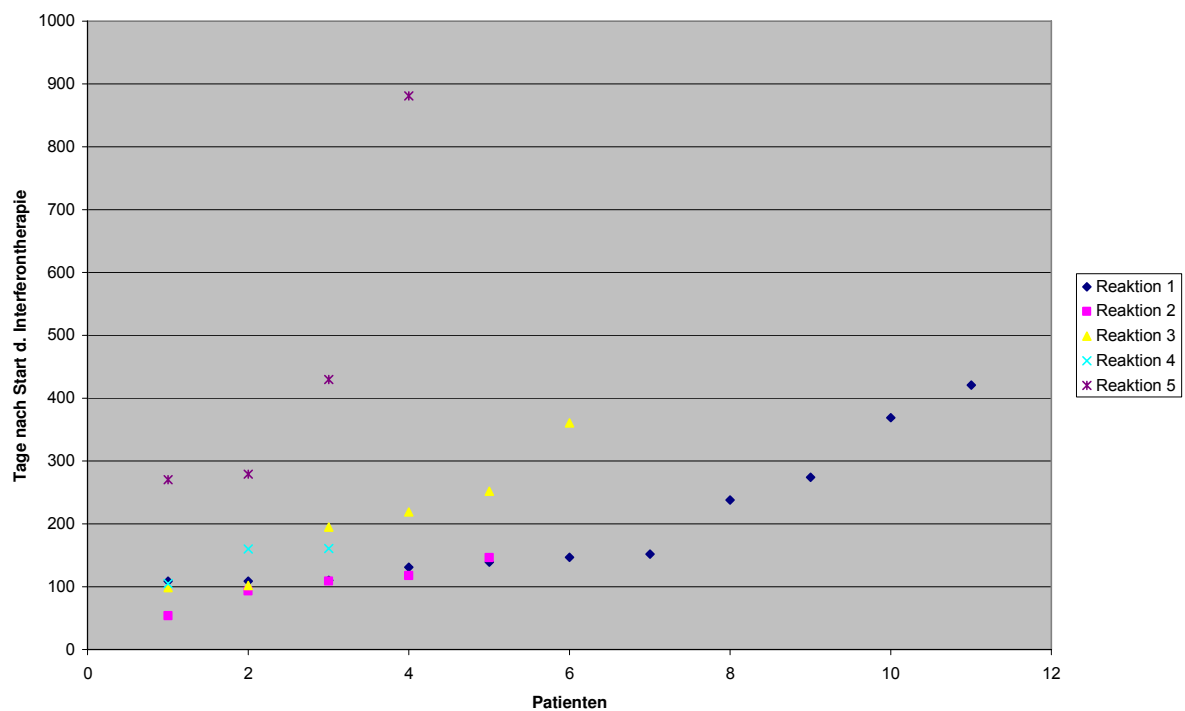


Abbildung 4.3.5.2:
Erster Tag des Auftretens einer Schilddrüsenfunktionsstörung in Zuordnung auf die Reaktionsgruppen 1-5

Die kumulative Interferondosis am Tag des Auftretens einer Schilddrüsenstörung korreliert mit den Behandlungstagen und ist in der Grafik 4.3.5.3 für die Reaktionsgruppen 1-5 dargestellt.

Der mittlere Kumulativwert des Interferons zeigt Unterschiede in den Reaktionsgruppen ersichtlich in der Tabelle 4.3.5.1.

In der Reaktionsgruppe 1 beträgt der Kumulativwert 1630 Millionen I.E., in der Reaktionsgruppe 6 beträgt der Kumulativwert 1354 Millionen I.E. .

Wenn man in der Reaktionsgruppe 6 die Patienten mit Kumulativwerten < 400 Millionen I.E (Therapieabbrecher) ignoriert, dann beträgt der bereinigte Interferon-Kumulativwert in der Reaktionsgruppe 6 ca. 1570 Millionen I.E. .

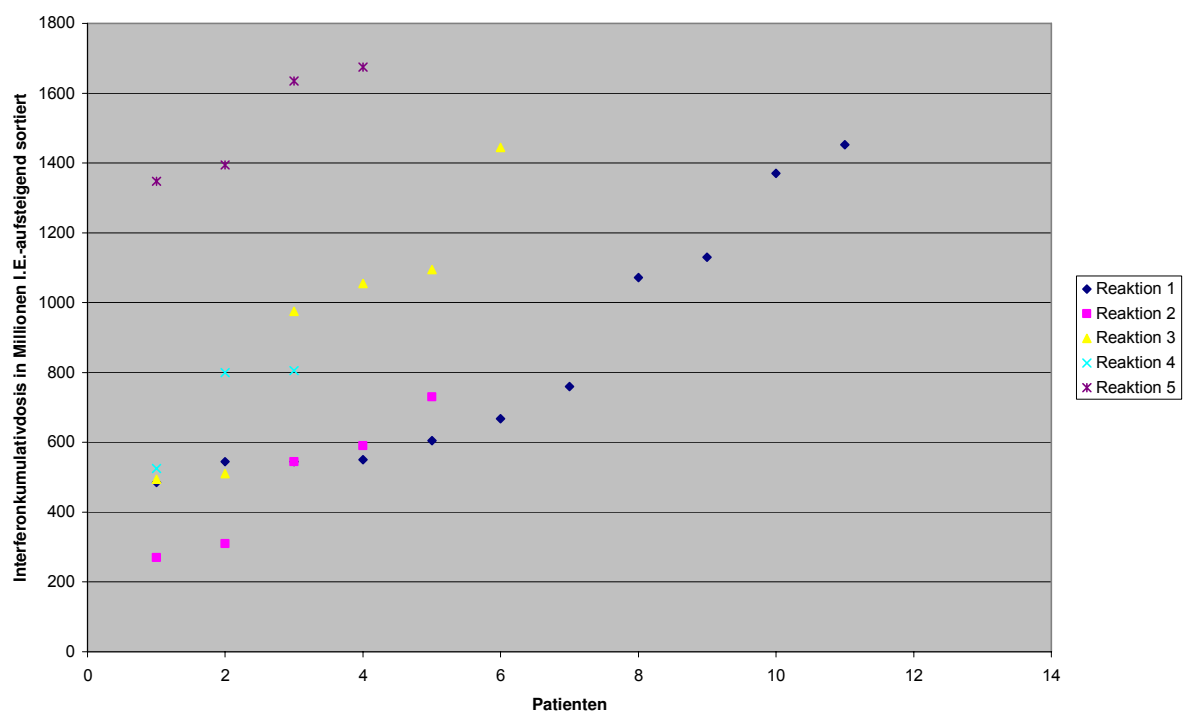


Abbildung 4.3.5.3:
Kumulative Interferondosis am ersten Tag des Auftretens einer Schilddrüsenfunktionsstörung in Zuordnung der Reaktionsgruppen 1-5

Weder für die Dauer der Behandlungstage bis zum Auftreten einer Schilddrüsenfunktionsstörung noch für die korrelierende kumulative Interferondosis ist eine Schwelle erkennbar. Dies wird in der unteren Abbildung 4.3.5.4 ersichtlich. Die mittlere Interferon- Kumulativdosis der Reaktionsgruppe 1 beträgt bei Auftreten der Schilddrüsenstörung 840 Millionen I.E. .

52 von 66 Patienten der Reaktionsgruppe 6 und 7 erhielten höhere Kumulativdosen ohne eine Schilddrüsenenerkrankung zu entwickeln.

Schilddrüsenfunktionsstörungen manifestierten sich in der Reaktionsgruppe 1 um den 200. Behandlungstag. 52 von 66 Patienten der Reaktionsgruppe 6 und 7 wurden länger behandelt. Es trat bei ihnen keine Schilddrüsenfunktionsstörung auf.

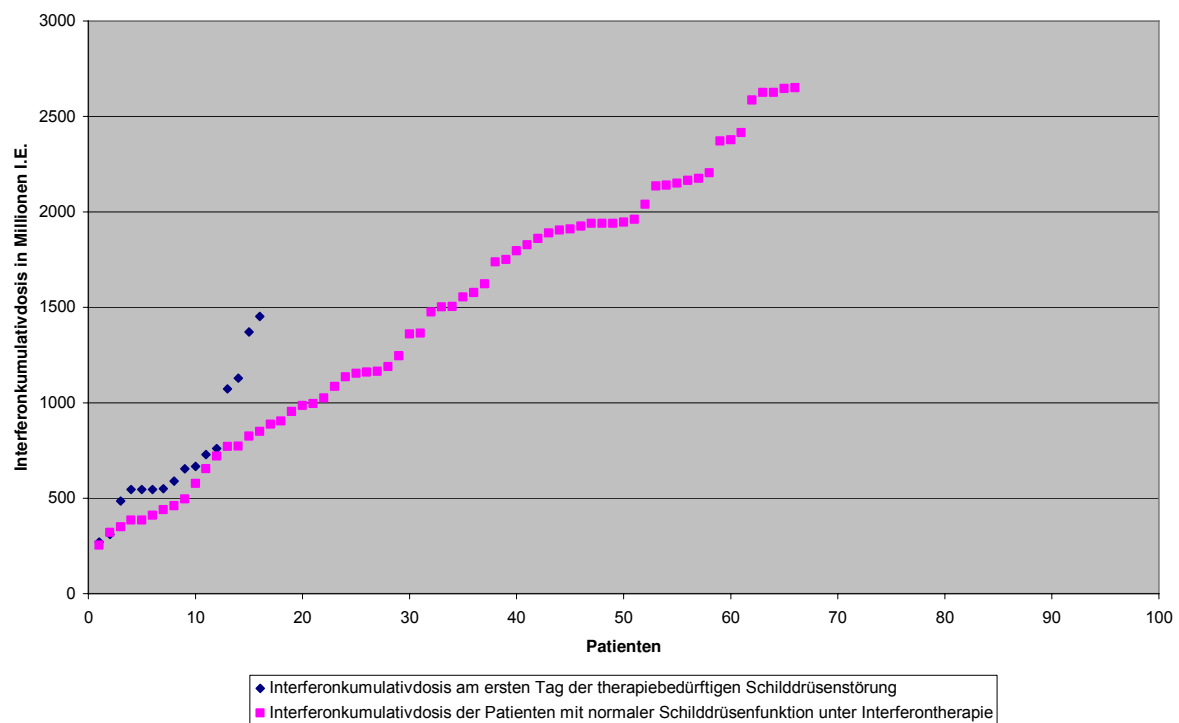


Abbildung 4.3.5.4:

Vergleich zwischen der kumulativen Interferondosen der Reaktionsgruppe 1 und 2 am Tag des Auftretens einer Schilddrüsenstörung und der Gesamtinterferondosis der Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion (Reaktionsgruppe 6 und 7)

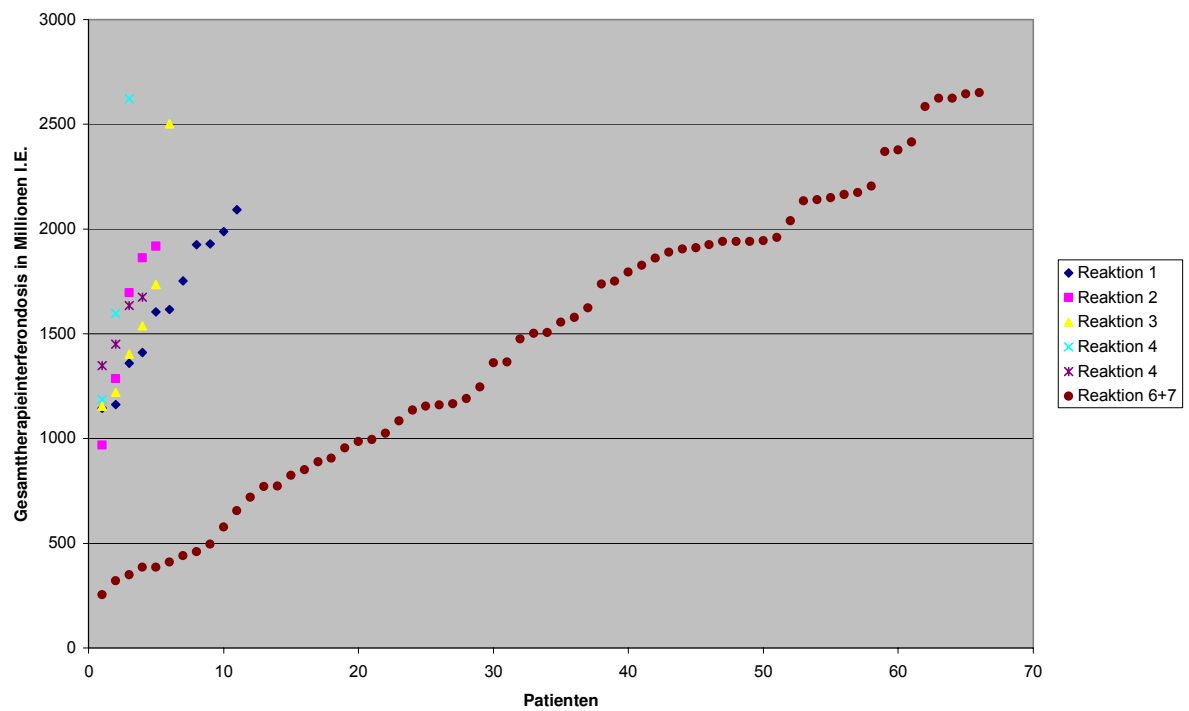


Abbildung 4.3.5.5:
Kumulative Gesamt-Interferontherapiedosen der Reaktionsgruppen 1-7

4.3.6 Erfolg der antiviralen Therapie und Schilddrüsenfunktionsstörung

Reaktionsgruppe	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 1	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präh. pathologisch 2	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse 3	Nicht therapie-bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präh. pathologisch 4	Suspekter Einzelwert 5	Normal 3 Pat. vor Th. path TSH 6+7
95 Patienten	N=11	N=5	N=6	N=3	N=4	N=66
Nachkontrolle Tage (Ø 205)	252	259	270	175	99	195,5
72 x EVR	N=10/11 90%	N=5/5 100%	N=6/6 100%	N=3/4 75%	N=3/4 75%	N=45/66 68%
23 x Nonresponse	N=1				N=1	N=21
9xRelapse	N=1					N=8
38 x SVR Kontrolle länger als 180 Tage	N=7	N=5	N=5	N=1	N=1	N=19
25 x Kontrolle kürzer als 180 Tage - SVR ?	N=2 (140+4)	0	N=1 (133)	N=2 (0+161)	N=2 (0+29)	N=18

Tabelle 4.3.6.1:
Erfolg der antiviralen Therapie bezogen auf die Reaktionsgruppen der Schilddrüse

Bei 72 von 95 Patienten konnte ein primärer Therapieerfolg („early viral response“-EVR) festgestellt werden, das sind 75,8 % unter Einschluss der Therapieabbrecher. Bei 23 Patienten (24,2 %) zeigte sich ein Therapieversagen. („Non-response“-NR)

In den einzelnen Reaktionsgruppen der Schilddrüse variierte der Therapieerfolg, wie in Tabelle 4.3.6.1 und in Abb.4.3.6.2 dargestellt wird.

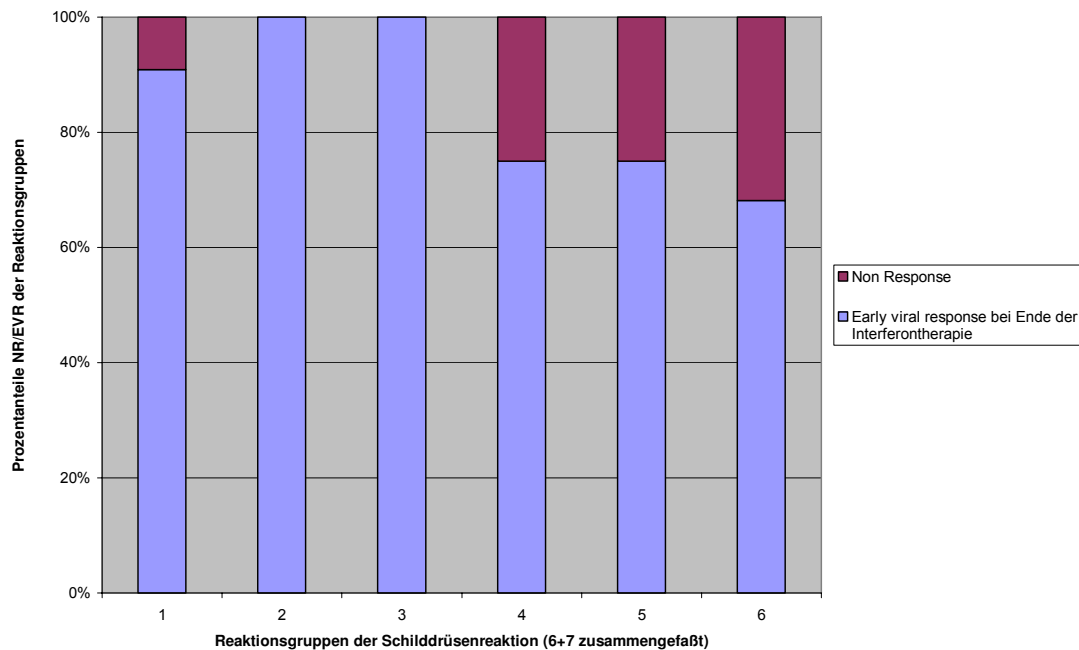


Abbildung 4.3.6.2:
Prozentualer Anteil des primären Erfolgs der antiviralen Therapie innerhalb der unterschiedlichen Reaktionsgruppen der Schilddrüse

Die 72 Patienten mit einem **primären Therapieerfolg** hatten in 21 % (N= 10+5) eine therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung während der Interferontherapie entwickelt, in 12% (N=6+4) eine subklinische Schilddrüsenstörung. 4% (N=3) wiesen in den Kontrollen einen suspekten Einzelwert auf und 63% (N=45) zeigten eine normale Schilddrüsenfunktion. (Abb. 4.3.6.3)

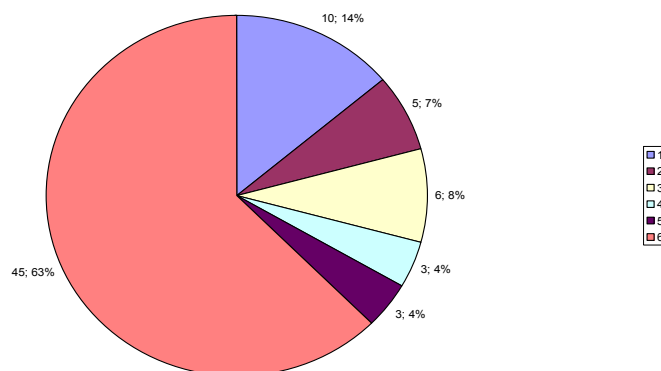


Abbildung 4.3.6.3: Verteilung der Patienten mit primärem Therapieerfolg auf die Gruppen der Schilddrüsenreaktion (Gruppe 6 und 7 zusammengefasst)

23 Patienten mit **Therapieversagen** hatten in 91,3 % (N= 21) eine normale Schilddrüsenfunktion und in je 4,35 % (N= jeweils 1) eine therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung während der Interferontherapie entwickelt bzw. einen einzigen grenzwertig pathologischen Schilddrüsenparameter(Abb.4.3.6.4).

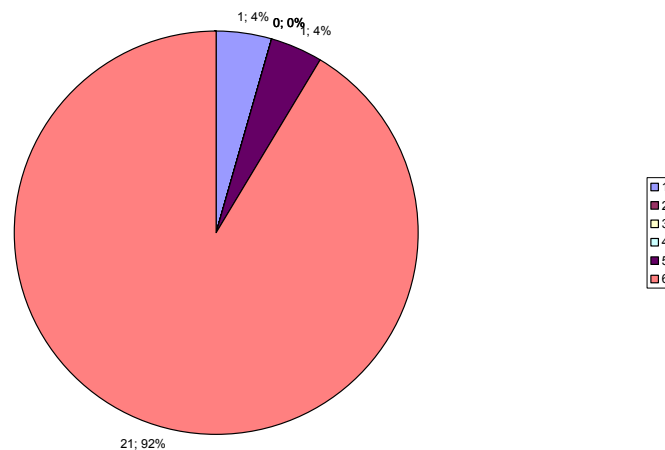


Abbildung 4.3.6.4:

Verteilung der Therapieversager (Non-Response) in den unterschiedlichen Gruppen der Schilddrüsenreaktion 1 bis 6 (Reaktionsgruppe 6 und 7 zusammengefasst)

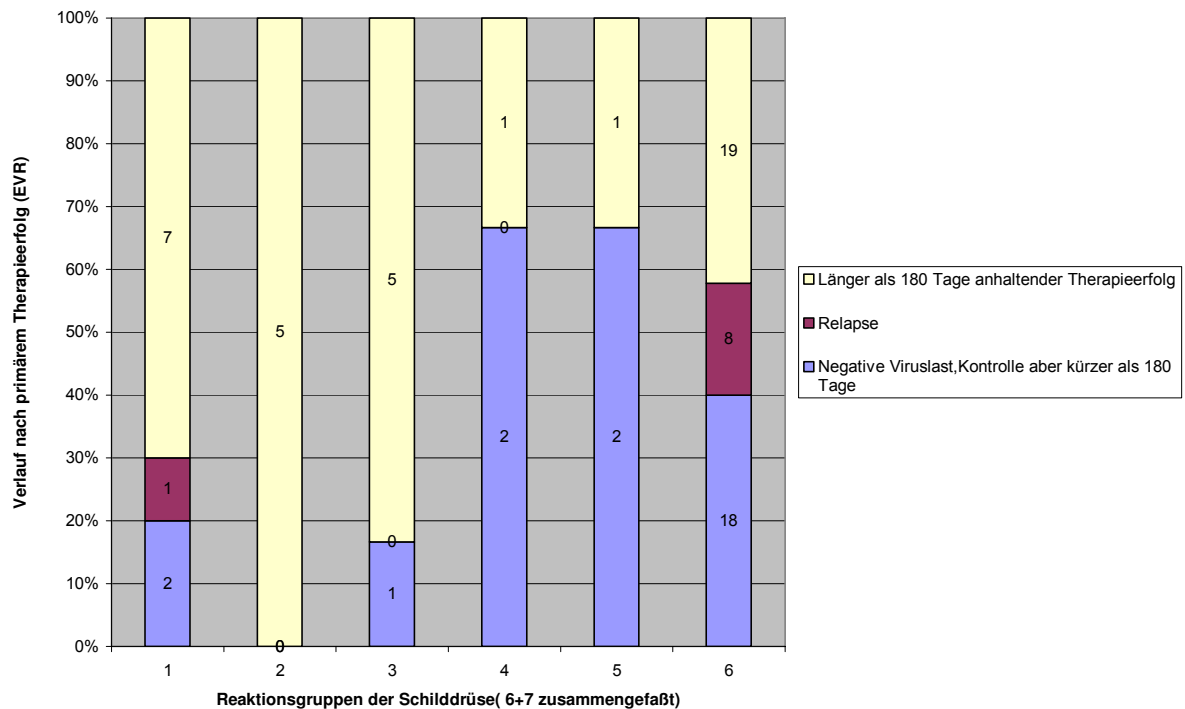


Abbildung 4.2.6.5:

Ergebnisse der Kontrollen nach primärem Therapieerfolg in den einzelnen Reaktionsgruppen (6+7 zusammengefasst)

Der primäre Therapieerfolg wurde kontrolliert mit der Frage anhaltende Viruselimination oder Rückfall.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2.6.5 dargestellt.

Die Relapse -Rate der Patienten mit neu entwickelter Schilddrüsenfunktionsstörung betrug 10%. Der Anteil der kürzer als 180 Tage nachkontrollierten Patienten beträgt in dieser Gruppe 20%

Die Relapse-Rate der Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion betrug 18 %.

Zusätzlich hat diese Gruppe eine 40% - Fraktion mit inkompletter Nachsorge, das heißt, die Nachkontrolle war kürzer als 180 Tage.

Die Wahrscheinlichkeiten eines Erfolgs der antiviralen Therapie für Patienten mit unterschiedlichen Reaktionen der Schilddrüse zeigt die Tabelle 4.2.6.6. :

Schilddrüsen- reaktionsgruppe	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse 1 100%	Therapie bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 2 100%	Nicht therapie- bedürftige Störung der Schilddrüse 3 100%	Nicht therapie- bedürftige Störung der Schilddrüse TSH präth. pathologisch 4 100%	Suspekter Einzelwert 5 100%	Normal 3 Pat. vor Th. path TSH 6+7 100%
Wahrscheinlichkeit eines primären Therapieerfolg	90%	100%	100%	75%	75%	68%
Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens (Non-response)	9%				25%	32%
Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Relapse)	9%					12%
Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden Therapieerfolgs SVR Kontrolle > Tag 180	64%	100%	80%	25%	25%	29%
Anhaltender Therapieerfolg möglich Kontrolle kürzer als 180 Tage	18%	0	20%	50%	50%	27%

Tabelle 4.2.6.6: Erfolgswahrscheinlichkeit der Interferontherapie in den unterschiedlichen Reaktionsgruppen der Schilddrüse

4.3.7. Reaktionen der Schilddrüse bei Patienten mit vorausgegangener Interferontherapie nach dem Therapieschema dreimal pro Woche ohne/ ohne anhaltenden Therapieerfolg

10 Patienten waren vor der aktuellen intensivierten Interferontherapie bereits erfolglos mit Interferon nach dem Therapieschema TIW behandelt worden. Die untere Tabelle zeigt die Ergebnisse der Kontrollen.

Patient	HCV Genotyp	Therapieerfolg	Reaktion der Schilddrüse	Schilddrüsenfunktion vor Interferontherapie
30BU	1a	EVR > Relapse	Normale Funktion	Normal
17CG	3a	EVR	Störung mit Therapieerfordernis	TSH erhöht
35 ZC	1b	Non-Respons	Normale Funktion	Normal
32 WK	3a	EVR	Normale Funktion	Normal
85 KC	1a	EVR > Relapse	Normale Funktion	Normal
70DG	1a	EVR	Normale Funktion	Normal
51 FD	1a	EVR bei Abbruch	Normale Funktion	Normal
101SR	1b	EVR > Relapse	Normale Funktion	Normal
48 FI	3a	Non-Response	Normale Funktion	Normal

Im Vergleich zur Gesamtgruppe ist der Anteil der Schilddrüsenstörungen geringer. Die vorangegangenen Interferontherapien führten zu keinem Risikoanstieg bezüglich einer Schilddrüsenerkrankung.

4.3.8 Aktuelle Absenkung der oberen Normgrenze des TSH

25 Patienten entwickelten eine Schilddrüsenerkrankung unterschiedlicher Intensität. Für diese Anwendungsbeobachtung war der obere Normwert von 4 µU/ml relevant. Unter dieser Kondition galten 68% der Schilddrüsenerkrankungen als neu aufgetreten. Unter dem Aspekt der aktuellen Diskussion um die Absenkung des oberen TSH Normwerts wurden die Daten der Patienten mit Schilddrüsenerkrankung unter Interferon erneut differenziert.

Der Anteil der neu entstandenen Schilddrüsenfunktionsstörungen würde sich zu Gunsten der exacerbierten Störungen auf 52% verringern.

Entwicklung einer Schilddrüsenerkrankung unter Interferontherapie	Obere Normgrenze TSH 4,0 µU/ml	Obere Normgrenze TSH 2,5 µU/ml
Neu aufgetretene therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung	44% 11 / 25	40% 10 / 25
Nach pathologischem TSH aufgetretene therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung	20% 5 / 25	24% 6 / 25
Neue nicht therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung	24% 6 / 25	12% 3 / 25
Nach pathologischem TSH aufgetretene nicht therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankung	12 % 3 / 25	24% 6 / 25

5 Diskussion

Vor dem Hintergrund des Optimierungsbedarfs der Langzeitergebnisse der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie (drei mal pro Woche 3 Millionen I.E.) und der Untersuchungsergebnisse zur Viruskinetik (LAM et al 1997; ZEUZEM et al. 1999) sowie pharmakologischen Aspekten des Interferon-alpha-2b versprach die Therapiestrategie der täglichen Interferonapplikation eine Steigerung der Effektivität der Viruselimination.

Die Replikationsrate des Hepatitis C Virus beträgt etwa 1000 Trillionen Kopien pro Tag. Die Spontanmutationsrate der Gene, die die Kapselproteine kodieren ist besonders hoch. Durch diesen hohen Umsatz entsteht in einem infizierten Individuum eine heterogene Viruspopulation (Quasispezies). Diese Heterogenität erschwert es dem Individuum effektive HCV-Antikörper zu bilden. Es handelt sich um ein immunologisches „Escape“ Phänomen.

Studien zur Viruskinetik unter Interferon-alpha-2b zeigten nach einem initialen Abfall der Viruslast eine erneute gesteigerte Virusreplikation 24 Stunden nach subcutaner Gabe. (LAM et al.1997, ZEUZEM et al. 1999) Die Viruslast steigt in den behandlungsfreien Tagen des Interferontherapieregimes dreimal pro Woche intermittierend wieder an.

Laut Standardinformation der Firma ESSEX Pharma ist der Serumspiegel für Interferon 16 Stunden nach subcutaner Applikation von 5 Millionen I.E. Interferon-alpha-2b unterhalb der Nachweisgrenze abgefallen bzw. nach 24 Stunden nach subcutaner Applikation von 10 Millionen I.E. .

In Zusammenschau mit diesen pharmakologischen Merkmalen des Interferon-alpha-2b versprach die tägliche Applikation eine pharmakologische Kontinuität der antiviralen Therapie, eine Verhinderung von Resistenzmutationen durch Unterdrückung der Virusreplikation und resultierend eine Verbesserung der Viruselimination.

Diese Überlegung wurde in Studien mehrfach durch bessere Resultate der Viruselimination nach einer intensivierten Induktionstherapie bestätigt. (LAWITZ et al. 2000; PUOTI et al. 2001; HASS et al. 2005)

Höhere Raten anhaltender Viruselimination wurden auch durch längere Behandlungszeiten erzielt. (BROUWER et al.2001; PIMSTONE et al.2002)

Der Grundgedanke und die Zielsetzung der Anwendungsbeobachtung (Produktbeobachtung, Firma ESSEX Pharma) war die Optimierung der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie dreimal pro Woche durch Intensivierung im Sinne der täglichen Applikation.

Die in der Problemstellung gestellten Fragen zu Wirkungen der intensivierten Interferon-alpha-2b Therapie auf die Schilddrüse konnten durch Auswertung der Behandlungsdaten der Patienten, die im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung mit täglich 5 Millionen I.E. Interferon-alpha-2b behandelt wurden, beantwortet werden.

1. Sind Schilddrüsenfunktionsstörungen bei intensivierter, täglicher Interferon-alpha-2b-Therapie häufiger?

Bezüglich der prozentualen Angaben zur Häufigkeit von Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse im Rahmen der etablierten Interferon-alpha-2b Therapie TIW finden sich in der Literatur unterschiedliche und teilweise diskrepante Aussagen. Entsprechende Studienergebnisse sind tabellarisch auf Seite 15 bis Seite 17 aufgeführt. Die Angaben der Häufigkeit reichen von 1,9 - 33,7 %.

(Kiehne et al. 1997, Patel et al. 2002)

Patientenzahl, Zusammensetzung (Frauenanteil) und Häufigkeit der Kontrolle der Schilddrüsenparameter nehmen Einfluss auf die Ergebnisse.

MURATORI sah 2005 im Rahmen einer Interferon-alpha-2b Therapie mit 6 Millionen I.E. dreimal pro Woche Schilddrüsenerkrankungen in 11 % der Fälle. SAHNI beschreibt 2005 eine Inzidenz unter der Therapie mit pegylierten Interferonen von 23 %.

KEE, LEE, WANG et al. fanden 2006 Inzidenzen von 12,6 % für Interferon-alpha TIW Dosierung und in der gleichen Studie von 12,8 % für pegyliertes Interferon. STRYJEK-KAMINSKA und ZEUZEM beschrieben 1998 bei einer Therapiegruppe mit relativ hohem Frauenanteil Schilddrüsenauffälligkeiten in 28% unter einer Therapie mit 3 Millionen I.E. Interferon-alpha dreimal pro Woche.

PATEL fand 2002 bei einer kleinen Patientenzahl für ein Therapieschema mit pegyliertem Interferon eine Häufigkeit von 13 % und für das Schema Interferon-alpha dreimal pro Woche (TIW) eine Häufigkeit von 53%.

Die Auswertung der Patientendaten dieser Anwendungsbeobachtung erbrachte: Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion entwickelten unter täglicher Interferon-alpha-2b Therapie mit 13% Wahrscheinlichkeit eine therapiebedürftige Unter- oder Überfunktion der Schilddrüse und mit 5% Wahrscheinlichkeit eine nicht therapiebedürftige blande Schilddrüsenfunktionsstörung.

Die Häufigkeit der neu aufgetretenen Schilddrüsenfunktionsstörungen unter der intensivierten täglichen Interferon-alpha Therapie lag mit 18% im oberen Bereich oder oberhalb der Literaturangaben für das übliche Therapieschema TIW und unterhalb der meisten Literaturangaben für Therapien mit pegylierten Interferonen.

11,5 % der Patienten hatten vor der Therapie mit Interferon pathologische Schilddrüsenparameter, meist einen pathologischen TSH-Wert.

Von diesen 11 Patienten entwickelten 5 Patienten (46%) eine therapiebedürftige Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse, 3 (27%) eine blande Schilddrüsenstörung. Bei 3 Patienten (27 %) normalisierten sich Schilddrüsenparameter im Verlauf.

DEUTSCH und DOURAKIS beschrieben 1997 bei HCV Patienten die Rate von Schilddrüsendysfunktionen mit 3,7%. GEHRING u. PORST berichten 1996 über eine Prävalenz von 13 % subklinischer Schilddrüsenstörungen bei HCV infizierten Frauen. Fernandez-Soto fand 1998 bei 12 % mit Hepatitis C chronisch Infizierter Schilddrüsenantikörper aber nur bei 5 % der Patienten mit Hepatitis B.

Eine Übereinstimmung in der Thyreoglobulinsequenz und der Nukleotidsequenz einiger HCV Quasispezies wird als Ursache dieser erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern und Schilddrüsenstörungen vermutet (HSIEH et al. 2000).

Eine subklinische Störung der Schilddrüsenfunktion vor der Therapie mit Interferon korrelierte mit der Entwicklung einer Über- oder Unterfunktion in 72 % der Fälle. In der Literatur finden sich niedrigere Angaben.

AMENOMORI fand 1998 eine Schilddrüsenstörung unter Interferontherapie in 26,3 % bei Patienten mit einem prätherapeutisch erhöhten Schilddrüsenparameter.

ROTI beschreibt 1996 bei 60 % der Patienten mit positiven Schilddrüsenantikörpern die Entwicklung einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse unter Interferontherapie.

2. Besteht eine Dosisabhängigkeit?

Eine Schwelle ist weder für die Dauer der Behandlung bis zum Auftreten einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse noch für die korrelierende kumulative Interferondosis erkennbar.

Die mittlere Interferonkumulativdosis bei Auftreten einer therapiebedürftigen Schilddrüsenstörung betrug 840 Millionen I.E. .

52 von 66 Patienten mit anhaltend normaler Schilddrüsenfunktion erhielten höhere Dosen.

Lässt man die Therapieabbrecher unberücksichtigt, dann sind in den Reaktionsgruppen die kumulativen Interferondosen vergleichbar hoch.

Für eine 24 wöchentliche Interferontherapie liegen die Kumulativdosen eines Therapieregimes mit 5 Millionen Interferon-alpha-2b dreimal pro Woche bei 360 Millionen I.E., für eine 48 wöchentliche Interferontherapie bei 720 Millionen I.E..

Trotz dieser niedrigeren Dosen sind die Inzidenzen einer Schilddrüsenstörung unter dem Therapieschema TIW im Vergleich zur täglichen Interferontherapie kaum niedriger.

Patienten mit vorausgegangenen frustranen Interferon-Therapien hatten kein erhöhtes Risiko einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse. Dies spricht gegen eine „Grenzdosis“ des Interferon-alpha-2b. Die Häufigkeit der Schilddrüsenstörungen unter der Interferontherapie dreimal pro Woche ist etwas geringer als unter der intensivierten täglichen Interferontherapie. Die Häufigkeit der Schilddrüsenstörungen unter der intensivierten Interferontherapie ist etwas geringer als unter dem pegylierten Interferon-Therapieschema. Dies muss andere Ursachen haben als die Kumulativdosis. Die „effizientere“ Immunmodulation bei veränderter Pharmakokinetik des Interferon-alpha-2b könnte dies vielleicht als Nebeneffekt bewirken. Die Zunahme von Schilddrüsenstörungen unter einer antiviralen Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie, die NASSER 2005 beschrieb, wäre so auch erklärbar.

In der untersuchten Patientengruppe war keine Häufung von Schilddrüsenfunktionsstörungen für die Kombinationstherapie Interferon-alpha-2b plus Ribaverin feststellbar.

Bei Ende der Therapie hatten Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung eine hohe Erfolgsrate von mehr als 90 % primärer Viruselimination. Und diese Patienten wiesen eine geringe Rückfallquote auf.

Im Gegensatz dazu korrespondierte Therapieversagen bezüglich der antiviralen Therapie mit einer normalen Schilddrüsenfunktion.

Die Beobachtung einer positiven Korrelation der Effektivität der antiviralen Therapie und der Häufigkeit einer Schilddrüsenfunktionsstörung machten auch NASSER, HINRICHSSEN und FOELSCH 2005 und STRYJEK-KAMINSKA, ZEUZEM 1998.

3. Wie schnell tritt eine Schilddrüsenfunktionsstörung auf, muss das bisherige dreimonatliche Kontrollregime modifiziert werden?

Eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse unter Interferontherapie trat abhängig von der Schilddrüsenfunktion vor Interferontherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten erstmals auf. Bei den Patienten mit grenzwertig pathologischen

Schilddrüsenparametern vor der Interferontherapie kam es zum frühesten Zeitpunkt nach ca.100 Behandlungstagen zu Schilddrüsenfunktionsstörungen: Vier Unterfunktionen und eine biphasische Schilddrüsenstörung.

Bei den Patienten mit einer normalen Schilddrüsenfunktion vor Interferontherapie begannen die Schilddrüsenfunktionsstörungen später nach ca.200 Behandlungstagen: Drei Unterfunktionen, zwei Überfunktionen und sechs biphasische Verläufe der Schilddrüsenstörung.

Die Reaktivierung eines schwelenden subklinischen Prozess verlief rascher als die Initiierung.

MANDAC differenziert 2006 in einer neuen Klassifizierung der Interferon-alpha induzierten Thyreoditiden eine Schilddrüsen-Antikörper positive „autoimmune“ Störung von einer „nicht-autoimmunen“. Bei der nicht-autoimmunen Störung komme es zu direkten Effekten des Interferon-alphas auf die Schilddrüse- so Einflussnahme auf den Jodstoffwechsel und die T4 Freisetzung der Schilddrüse. Diese Störung verlaufe oft biphasisch und subklinisch.

Bei einem Patienten von fünf, die früh eine Schilddrüsenstörung entwickelten, wurden die Schilddrüsenantikörper bestimmt. Sie waren pathologisch erhöht. Bei sieben Patienten von elf, die spät eine Schilddrüsenstörung entwickelten wurden die Schilddrüsenantikörper bestimmt. Sie waren pathologisch erhöht.

Weitere aus Studien bekannte Faktoren wie Geschlecht, Rasse, weitere genetische Faktoren, Ernährungsstatus, Lebensalter (MANDAC 2006; LEWITT et al.2003; PUOTO et al. 2001; KEE et al 2006; PRADHAN et al.2004) haben neben dem Therapieregime Einfluß auf diesen Aktivierungsprozeß dessen Pathogenese weitgehend unbekannt ist und der weiterer Forschung bedarf.

Im Rahmen des monatlichen Überwachungsregimes wurden unerwartete, sprunghafte pathologische TSH Schwankungen verzeichnet, die einem größeren Überwachungsrastrer entgangen wären. Alle therapiebedürftigen Schilddrüsenerkrankungen waren mit klinischen Symptomen korreliert. Leichtere Schilddrüsenstörungen verliefen symptomarm und können übersehen werden. Eine monatliche Überwachung durch TSH Kontrolle beugt dem vor.

4. Entstehen Konsequenzen für die Praxis?

Die Häufigkeit diagnostizierter Schilddrüsenstörungen wird im Falle der Umsetzung der aktuell diskutierten Korrektur der oberen Normgrenzen des TSH numerisch steigen (SCHUMM-DRAEGER 2005).

Die Therapieindikation symptomarmer, zeitlich begrenzter Störungen der Schilddrüse ist neu zu definieren.

Für die Anwendungsbeobachtung galt ein oberer TSH -Normalwert von 4,0 µU/ml. Käme ein oberer Normalgrenzwert des TSH von 2,5 µU/ml zur Anwendung hätten 20% der primär „Schilddrüsengesunden“ eine subklinische Schilddrüsenstörung.

16 % „Schilddrüsengesunde“ und 79% der Patienten mit einem pathologischen Schilddrüsenausgangswert wären unter Anwendung der neuen Normwerte an einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Rahmen der täglichen Interferontherapie erkrankt.

Weiter ist zu beachten, dass einige latente Schilddrüsenfunktionsstörungen bei einer einzigen punktuellen Untersuchung der Schilddrüsenhormone vor Interferontherapie dem Nachweis entgehen können.

Frauen entwickelten häufiger eine Schilddrüsenfunktionsstörung und der Anteil der klinisch symptomatischen zu den subklinischen Störungen war höher als bei Männern.

Dies entspricht den Literaturangaben. So kommt CARELLA (2004) zu dem Ergebnis, dass in den meisten Studien das Risiko der Frauen bezüglich Entwicklung einer Schilddrüsenstörung vier- bis siebenfach gesteigert ist.

Die Schilddrüsenstörungen verliefen meist zeitlich begrenzt selbst limitierend. Sie waren alle medikamentös gut therapierbar. Nur ein einziger Patient musste kurzfristig auf einer internistischen Allgemeinstation wegen einer Überfunktion der Schilddrüse behandelt werden. Eine intensivmedizinische Überwachung wurde nicht erforderlich. Bei keinem Patienten musste die Interferontherapie wegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung abgebrochen werden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen treten häufig im Rahmen der Hepatitis C Infektion und der Immunmodulation durch die antivirale Therapie auf.

Die TSH- Wert Überprüfung sollte daher, insbesondere bei Risikopatienten mit subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen vor Interferontherapie und bei Frauen, monatlich erfolgen.

Symptome wie Müdigkeit, Leistungsknick, Gewichtsabnahme überraschen nicht bei Patienten, die an einer Hepatitis C erkrankt sind und die mit Interferon behandelt werden. Diese klinischen Symptome treten sowohl im Rahmen der Hepatitis C Infektion und ihrer Behandlung als auch bei Funktionsstörungen der Schilddrüse auf. Sie können daher leicht fehl gedeutet werden.

Fehlinterpretationen sind durch monatliche TSH Bestimmung vermeidbar.

Eine zeitlich limitierte unterstützende medikamentöse Therapie einer Schilddrüsenfunktionsstörung kann Komplikationen wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen verhindern, Symptome lindern, die Lebensqualität verbessern und damit auch die Compliance bezüglich der Interferontherapie stärken.

Effizientere antivirale Therapien führen häufiger als Nebeneffekt zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion. Therapieversagen korrespondiert öfters mit einer normalen Schilddrüsenfunktion.

Trotz der etwas höheren Wahrscheinlichkeit einer Schilddrüsenstörung im Rahmen einer täglichen Interferon-alpha Therapie überwiegt der Vorteil für die Patienten.

Denn die Erfolgsrate dieser Therapie ist deutlich höher.

Und die Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse korreliert als Nebeneffekt einer besonders effektiven Immunmodulation mit einem höheren primären Therapieerfolg.

Auch die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls ist deutlich geringer.

Ein anhaltender Therapieerfolg normalisiert die Lebensqualität und die Lebenserwartung. Denn die erfolgreiche HCV-Virus Elimination verhindert die Entwicklung einer HCV-Lebercirrhose mit Leberversagen und auch das Entstehen eines Leberzellcarcinoms.

Die Mechanismen des Ineinandergreifens von Hepatitis C Infektion, Immunmodulation und Schilddrüsenfunktionsstörung bedürfen weiterer Klärung.

6 Anlagen

**Patienten mit neu aufgetretener therapiebedürftiger
Schilddrüsenfunktionsstörung:**

Patient 1 S.I

Hepatitis C	1b	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	42	
Beobachtungszeitraum in Tagen	311	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	307	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1410	5 Mio. Tag 1-257 + 2,5 Mio. Tag 258-307
1.Tag der Schilddrüsenstörung	109	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	545	
Schilddrüsenstörung	Unterfunktion	
Schilddrüsen AK Untersuchung	TPO 1:25600	
Schilddrüsenmedikamente	Levo-Thyroxin-Natrium ab Tag 223	
SD Sonografie /SD Szintigrafie	Nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin +Amantadin ab Tag 51 Legalon ab Tag 311 Roxythromycin Tag 297-307 Omeprazol Tag 95-117 Etilefrin bei Bedarf Nystatin Biothin	
Viruslast bei Therapie-/ Beobachtungsende	Negativ	

Patient 3LM

Hepatitis C	2 b
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	41
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal
Beobachtungszeitraum in Tagen	363 + 334
Behandlungszeitraum in Tagen	363
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1162,5 5 Mio. Tag 1-128 2,5 Mio. Tag 129-298 1,5 Mio. Tag 299-363
1.Tag der Schilddrüsenstörung	139
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	667,5
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose > Hypothyreose
Klinische Symptome	-
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 139
SD-Sonografie	Bild einer Hashimotothyreoiditis
Weitere Medikamente	Biotrin
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	Negativ

Patient 6FR

Hepatitis C	2a	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	47	
Beobachtungszeitraum in Tagen	506 +276	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	506	5 Mio. Tag 1-70+ 121-389. 2,5 Mio. Tag 390-506 Tag 71-121 Pause durch Pat.
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1987,5	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	147	
1.Tag der Schilddrüsenstörung	485	
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose	
Klinische Beschwerden	Schlafstörung, Aggressivität, Leistungsknick	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TPO zw. 1:6400 und 1:25600 TSH-R < 5 U/l	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 221	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 33 Paracetamol, Ornithinaspartat ab Tag 256	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ	

Patient 7KB

Hepatitis C	3a	
Geschlecht	männlich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	30	
Beobachtungszeitraum in Tagen	328 + 440	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	328	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1145	5 Mio. Tag 1-129 2,5 Mio. Tag 130-328
1.Tag der Schilddrüsenstörung	109	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	545	
Schilddrüsenstörung	Hyperthyreose	
Klinische Symptome	Depression, Herzerasen-stationär 9 Tage	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TSH-R 8,6 TPO 38,7	
Schilddrüsen- Medikamente	Carbimazol ab Tag 135	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	Kein SD Adenom sonografisch und szintigrafisch	
Weitere Medikamente	Johnniskraut (Jarsin®) Paracetamol, Fluoxetin Tag 97	
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	negativ	

Patient 8 ZB

Hepatitis C	1b	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	46	
Beobachtungszeitraum in Tagen	496+ 186	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	496	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1925	5 Mio. Tag 1-274 2,5 Mio. Tag 275-496
1.Tag der Schilddrüsenstörung	274	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1370	
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose >Hypothyreose	
Klinische Symptome	-	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 218	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 79 Paracetamol Bio-H- Trin	
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	Negativ	

Patient 9 WJ

Hepatitis C	1 a
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	42
Beobachtungszeitraum in Tagen	462 +>365
S Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	462
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1752 5 Mio. Tag 1-275 2,5 Mio. Tag 276-373 1,5 Mio. Tag 374-462
1.Tag der Schilddrüsenstörung	110
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	550
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose>Hypothyreose
Klinische Symptome	Depression
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TAK 1:<100 TPO 1:24600 TSH -R <5.00
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 142
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	Sonografisch Bild einer Hashimoto Thyreoditis
Weitere Medikamente	Ribaverin Biotin Paracetamol Johanniskraut (Jarsin®) Acetylcystein Doxepinl Tag 235-243 Trimipraminmaleat Tag 295-
Viruslast bei Therapie- und Überwachungsende	Negativ- aber Relaps

Patient 10 CV

Hepatitis C	1b
Geschlecht	männlich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	36
Beobachtungszeitraum in Tagen	386
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	386
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1930
1.Tag der Schilddrüsenstörung	131
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose > Hypothyreose
Klinischen Symptome	Müdigkeit, Antriebsarmut
Schilddrüsen Antikörper Tag 305	TAK 1:400 TPO 1:6400 TSH-R 5.32
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	655
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 305
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 37 Paracetamol bei Bed.
Viruslast bei Therapieende	positiv

Patient 11 MüE

Hepatitis C	1a
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	48
Beobachtungszeitraum in Tagen	703
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	563
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1615 5 Mio. Tag 1-84 2,5 Mio. Tag 85-167 Pause Tag 168-198 2,5 Mio. Tag 199-593
1.Tag der Schilddrüsenstörung	369
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1055
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose > Hypothyreose
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 572
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Klinische Beschwerden	Depression
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 70 Etilefrin bei Bed.. Amitriptylin Omeprazol, Metronidazol , Clarithromycin Tag 155 -162
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	negativ

Patient 12HE

Hepatitis C	1 b
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	47
Beobachtungszeitraum in Tagen	371 +>365
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	371
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1359,5 5 Mio. Tag 1-191 2,5 Mio. Tag 192-287 1,5 Mio. Tag 288-371
1.Tag der Schilddrüsenstörung	238
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1072,5
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TAK 1:400 TPO 1:1600
Klinische Symptome	+
Schilddrüsen- Medikamente	Carbimazol Tag 517 Metoprolol Tag 475
Schilddrüsen- Sonografie (Tag 460)	SD bds verkleinert
Weitere Medikamente	Paracetamol bei Bed. , Biotin Tag 196 , Orlistat ab Tag 371 Rp 1x
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ, kein Relaps

Patient 20 HR

Hepatitis C	3a			
Geschlecht	männlich			
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	33			
Nachbeobachtungszeitraum in Tagen	352 + >365			
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein			
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal			
Behandlungszeitraum in Tagen	523			
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1605	5 Mio.	Ta g	1-179
		2,5 Mio		180-224
		1,5 Mio		225-296
		3 Mio.		297-401
		1,5 Mio		402-523
1.Tag der Schilddrüsenstörung	421			
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1452			
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose			
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein			
Klinische Symptome	Depression			
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin 50 ab Tag 541			
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein			
Weitere Medikamente	Antidepressivum 1x Rp. um Tag 20			
Viruslast bei Therapieende und Überwachungsende	Negativ, kein Relapse			

Patient 18 MR

Hepatitis C	2c
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	48
Beobachtungszeitraum in Tagen	476 +370
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	476
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	2092,5 5 Mio. Tag 1-361 2,5 Mio. Tag 362-476
1.Tag der Schilddrüsenstörung	152
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	760
Schilddrüsen- Störung	Hyperthyreose >> Hypothyreose
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TAK 1:100 TPO 1:<100 TSH-R <5 U/l
Klinische Symptome	Schlafstörung, Haarausfall, Gewichtsabnahme
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin passager
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 22 Paracetamol Biotin, Dimetindenmaleat (Fenistil®)
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ

**Patienten mit neu aufgetretener therapiebedürftiger
Schilddrüsenfunktionsstörung und bereits vor Interferontherapie erhöhten
Schilddrüsenparametern:**

Patient 2ZA

Hepatitis C	1 a	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	28	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	TSH erniedrigt	
Beobachtungszeitraum in Tagen	375+ >365	
Behandlungszeitraum in Tagen	375	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1695	5 Mio. Tag 1-303, 2,5 Mio. Tag 304-375
1.Tag der Schilddrüsenstörung	146	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	730	
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose > Hyperthyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	TAK 1:400 TPO 1:<100 TSH-R <5	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 260	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	Sonografisch. Bild einer Hashimotothyreoditis	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 68-146 Biotin	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ	

Patient 13Hel

Hepatitis	1b
Geschlecht	weiblich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	34
Beobachtungszeitraum in Tagen	543
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	TSH erhöht
Behandlungszeitraum in Tagen	314
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1285 5 Mio. Tag 1-200 2,5 Mio. Tag 201-314
1.Tag der Schilddrüsenstörung	109
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	545
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein
Klinische Symptome	Müdigkeit
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 237
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Weitere Medikamente	Paracetamol initial Gelomyrthol 1xRp
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	negativ

Patient 4BA

Hepatitis C	1b	
Geschlecht	w	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	64	
Beobachtungszeitraum in Tagen	347+358	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	TSH erhöht	
Behandlungszeitraum in Tagen	347	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1862,5	5 Mio. Tag 1-347 1,5 Mio. Tag 348-432
1.Tag der Schilddrüsenstörung	118	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	590	
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	Nein	
Klinische Symptome	„Hinfälligkeit“	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 146	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	Nein	
Weitere Medikamente	Lactulose Metoclopramid	
Viruslast bei Therapieende und Überwachungsende	Negativ	

Patient 5 BR

Hepatitis C	1b		
Geschlecht	weiblich		
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	39		
Beobachtungszeitraum in Tagen	594		
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein		
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	TSH erhöht		
Behandlungszeitraum in Tagen	419		
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1917,5	5 Mio. Tag 1-344 2,5 Mio. Tag 345-419	
1.Tag der Schilddrüsenstörung	54		
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	270		
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose		
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein		
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 195		
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein		
Weitere Medikamente	Ribaverin Biotin Paracetamol, Magnesium Diclophenac bei Bed.		
Viruslast bei Therapieende und Überwachungsende	Negativ		

Patient 17 CG

Hepatitis C	3a	
Geschlecht	männlich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	33	
Beobachtungszeitraum in Tagen	523	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	TSH erhöht	
Behandlungszeitraum in Tagen	(Vorbehandlung 3 x 3 Mio /Wo über 26 Wo) 356	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	965	5 Mio. Tag 1-30 2,5 Mio. Tag 31-356
1.Tag der Schilddrüsenstörung	93	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	310	
Schilddrüsen- Störung	Hypothyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Klinische Symptome	Müdigkeit, Haarausfall	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin ab Tag 121	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ibuprofen 1xRp Tag 9 Magaldrat (Riopan®) 1xRp Tag 29 Biotin 1x Rp Tag149	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	negativ	

Neu aufgetretene Schilddrüsenfunktionsstörungen ohne Therapieerfordernis

Patient 14 SK

Hepatitis C	3a	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	57	
Nach-Beobachtungszeitraum in Tagen	335 +188	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Z.n. Struma OP der SD	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	335	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1155	5 Mio. Tag 1-196, 3 Tage Pause 3 Mio./ 3x /Woche Tag199-338
1.Tag der Schilddrüsenstörung	195	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	975	
Schilddrüsen- Störung	Lat. Hyperthyreose-Dysbalance	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Klinische Symptome	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	Levothyroxin abTag 26	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Paracetamol bei Bed. Ornithinaspartat Tag 88-116 Biotin	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ	

Patient 15BK

Hepatitis C	2b	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	50	
Beobachtungszeitraum in Tagen	417 + 183	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	392	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1522,5	5 Mio. Tag 1-221 5 Mio. Tag 222- 392
1.Tag der Schilddrüsenstörung	361	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1445	
Schilddrüsen- Störung	latente Hypothyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Klinische Symptome	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	nein	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Metoclopramid 1x Rp	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	negativ	

Patient 21HH

Hepatitis C	1b	
Geschlecht	weiblich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	37	
Beobachtungszeitraum in Tagen	360 + >365	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon -Therapie	Normal	
Behandlungszeitraum in Tagen	360	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1402,5	5 Mio. Tag 1-201 2,5 Mio Tag 201-360
1.Tag der Schilddrüsenstörung	252	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1055	
Schilddrüsen- Störung	Latente Hypothyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Klinische Symptome	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	nein	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 50	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ	

Patient 22 JN

Hepatitis C	1a		
Geschlecht	weiblich		
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	44		
Beobachtungszeitraum in Tagen	411 + >365		
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein		
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	normal		
Behandlungszeitraum in Tagen	411		
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1735,5	5 Mio. Tag 1-284 2,5 Mio. Tag 285- 411	
1.Tag der Schilddrüsenstörung	102		
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	510		
Schilddrüsen- Störung	Latente Hypothyreose		
Schilddrüsen Antikörper	TPO +		
Klinische Symptome	nein		
Schilddrüsen- Medikamente	nein		
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	unauffällig		
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 102 Biotin Metformin Tag 47-154		
Viruslast bei Therapieende	negativ		

Patient 23 SR

Hepatitis	1a
Geschlecht	männlich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	44
Beobachtungszeitraum in Tagen	366 + >365
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/ft3/ft4 vor Interferon -Therapie	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	366
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	(Vorbehandlung 288 MU : 5 Mio. /3x /Woche Tag 1-140 2,5 Mio./3x/Woche Tag 141-234 1,5 Mio. / 3x /Woche Tag 235-268 Pause 158 Tage)
	860 5 Mio Tag 1-162 2,5 Mio Tag 163-366
1.Tag der Schilddrüsenstörung	99
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	495
Schilddrüsen- Störung	Latente Hypothyreose
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein
Klinische Symptome	nein
Schilddrüsen- Medikamente	nein
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 1
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ

Patient 24 PS

Hepatitis C	1b			
Geschlecht	männlich			
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	36			
Beobachtungszeitraum in Tagen	638 + 133			
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein			
TSH7fT3/fT4 vor Interferon - Therapie	Normal			
Behandlungszeitraum in Tagen	638			
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	2205	5 Mio. 2,5 Mio.	Tag 1-364 Tag 364-638	
1.Tag der Schilddrüsenstörung	219			
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1095			
Schilddrüsen- Störung	Kurzfristige blande Hyperthyreose Tag 219-275			
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein			
Klinische Symptome	Gewichtsabnahme			
Schilddrüsen- Medikamente	nein			
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein			
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 69			
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Negativ			

Schilddrüsenfunktionsstörung ohne Therapieerfordernis bei pathologischen Schilddrüsenparameter vor Interferontherapie

Patient 25 LA

Hepatitis C	2c
Geschlecht	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	28
Beobachtungszeitraum in Tagen	279
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein
TSH/FT3/FT4 vor Interferon- Therapie	TSH erhöht
Behandlungszeitraum in Tagen	279
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1187,5
	5 Mio. Tag 1-196 2,5 Mio. Tag 197-279
1.Tag der Schilddrüsenstörung	105
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	525
Schilddrüsen- Störung	Biphasische Schilddrüsenstörung
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein.
Klinische Symptome	nein
Schilddrüsen- Medikamente	nein
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein
Weitere Medikamente	nein
Viruslast bei Therapieende	negativ

Patient 16 ED

Hepatitis C	1a	
Geschlecht	männlich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	60	
Beobachtungszeitraum in Tagen	555 + >365	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/ft3/ft4 vor Interferon - Therapie	TSH erniedrigt	
Behandlungszeitraum in Tagen	555	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	2622,5	5 Mio. Tag 1-329 2,5 Mio. Tag 330-389 5 Mio. Tag 390-555
1.Tag der Schilddrüsenstörung	161	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	805	
Schilddrüsen- Störung	latente Hyperthyreose	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	+(Hausarzt)	
Klinische Symptome	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	nein	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 36 Ass, Diltiazem, Isosorbidinitrat Fluvastatin, Allopurinol, Ticlopidin	
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	negativ	

Patient 19 MM

Hepatitis C	2c	
Geschlecht	männlich	
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	35	
Beobachtungszeitraum in Tagen	552	
Schilddrüsenerkrankung anamnestisch	Nein	
TSH/FT3/FT4 vor Interferon-Therapie	Freies T3 grenzwertig erhöht	
Behandlungszeitraum in Tagen	391	
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1665 391	5 Mio. Tag 1-248 2,5 Mio. Tag 249-
1.Tag der Schilddrüsenstörung	160	
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	800	
Schilddrüsen- Störung	Biphasische Schilddrüsenfunktionsstörung	
Klinische Beschwerden	Leistungsknick	
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	
Schilddrüsen- Medikamente	nein	
Schilddrüsen- Sonografie /Szintigrafie	nein	
Weitere Medikamente	Ribaverin ab Tag 140 Paracetamol bei Bed.	
Viruslast bei Therapieende	negativ	

Suspekter Verlauf mit einem einzigen grenzwertig pathologischen Schilddrüsenparameter oder langer zeitlicher Latenz zur INF-Therapie

	Patientengruppe	Patient 26BH	Patient 27GR	Patient 28PH	Patient 29BR
Hepatitis C	4 1a: 2x 1b :1x 3a: 1x	1b	1a	3a	1a
Geschlecht	4 Männer	männlich	männlich	männlich	männlich
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	41,5	39	31	45	51
Beobachtungszeitraum in Tagen	425	282	430	335+>365	290
Bek.Schilddrüsenerk.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
TSH,ft3,ft4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Behandlungszeitraum in Tagen	327	282	401	335	290
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1534,4	1377	1635	1675	1450
1.Tag der Schilddrüsenstörung	465	270	430	881	279
Interferon Dosis bei Auftreten der Schilddrüsenstörung in Millionen I.E.	1513,1	1347,5	1635	1675	1395
Schilddrüsen- Störung	TSH grenzwertig	TSH am 14.4.99 4,08 µU/ml	TSH am 5.1.2000 4,12 µU/ml	TSH am 5.9.2001 9,6 µU/ml und am 4.10.2001 7,4µU/ml	TSH am 17.1.99 4,36 µU/ml
Klinische Symptome		-	-	-	Müdigkeit
Schilddrüsen Antikörper Untersuchung	nein	nein	nein	nein	nein
Schilddrüsen-Medikamente	nein	nein	nein	nein	nein
Medikamente	3xRibaverin	Paracetamol Ribavarin ab Tag 135	Paracetamol Ribaverin	Phospholipide (Essentiale®) Ribaverin	Phospholipide (Essentiale®) Ornithinaspartat
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	Positiv 1x Negativ 3x	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	30 BU	31 DJ	32 WK	33 OM	34 WK	35 ZC	36 ZI	37 RD
Nonresponse /Relapse	+		+			+		
Hepatitis C	1a	1b	3a	1b	1b	1b	1a	2a
Geschlecht	m	m	m	m	m	w	w	w
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	39	24	48	41	36	47	42	34
Beobachtungszeitraum in Tagen	634+49	430+ >365	559	410	518+ >365	249+ >365	372+ >365	335+ >365
TSH	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	634	430	559	410	518	249	372	335
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	2370	2150	2625	2050	2377,5	1245	1860	772,5
Medikamente	Ribaverin	Ribaverin Amantadin	Ribaverin		Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Paracetamol Biotin
Viruslast bei Therapie-/ Beobachtungsende	Negativ Relapse	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ Relapse	Positiv	Negativ	Negativ

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient Nonresp./Relapser	Pat 38 RH	Pat 39SS	Pat 40SE	Pat 41 SK	Pat 42SJ
Hepatitis	1a	1b	1b	3a	1a
Geschlecht	w	w	m	w	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	59	38	49	26	33
Beobachtungs- zeitraum in Tagen	92+22	548+ >365	483+ >365	354 + >365	388 +108
TSH	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeit- raum in Tagen	92	548	483	354	388
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	460	1623,5	2040	888	1940
Medikamente	Ribaverin	Ribaverin	Ornithinaspartat Johanniskraut Azithromycin	Paracetamol	Paracetamol
Viruslast bei Therapieende u. Beobachtungs-ende	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	43SM	44TA	45EM	46FE	47 GP	48 FI	49 FJ	50 FB	51FD	52 GT
Nonresp./Relapser						+			+	
Hepatitis C	1b	3a	1a	1a	1a	3a	1b	1a	2b	1a
Geschlecht	m	m	m	w	m	w	w	m	m	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	55	35	42	43	40	41	48	31	34	34
Beobachtungszeitraum in Tagen	273	316+60	349 + >365	77	9 +13	217 + >365	70	381	464 + >365	197
TSH	normal	Klinik unauffällig	normal	normal Z.n Radiojod.	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	273	316	349	77	9	217	70	381	464	197
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1365	1197,5	1505	385	45	1085	350	1827,5	2175	985
Medikamente	Ribaverin	-	-	Ribaverin Levothyroxin (Z.n.Radiojodth.)	-	Ribaverin	Ribaverin Paracetamol Etilefrin	Para- cetamol	Ribaverin	Ribaverin Paracetamol
Viruslast bei Therapieende und Beobachtungsende	Positiv	Negativ	Negativ Relapse 2001	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ (Abbruch)

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	53GL	54 JM	55JM	56LV	57DE	58EG	59EG	60LU	61LW	62MG
Nonresp./Relaps										
Hepatitis	1b	3a	3a	1b	3a	2a	1a	4	1b	1b
Geschlecht	w	w	m	m	m	m	w	m	m	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	33	39	31	48	40	60	63	27	47	49
Beobachtungszeitraum in Tagen	238	255	88 + >365	191+ >365	382 + >365	386 + >365	82 + >365	281	21 + >365	232
TSH	normal	Supprimiert unter Levothyroxin	normal	normal	normal	normal	normal	Klinik unauffällig	Klinik unauffällig	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	238	51	88	191	382	386	82	281	21	232
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1190	255	440	955	1910	1361	410	1112,5	105	1160
Medikamente	Ribaverin	Levothyroxin Paspertin	-	Ribaverin	-	Amantadin Amlodipin Ranitidin Biotin Paracetamol		Ribaverin	-	Ribaverin
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	Negativ (Abbruch)	Negativ	Negativ, Relapse	Positiv	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	63MK	64 NP	65CM	66CW	67CR	68 DG	69DM	70DG	71BT	72BM
Nonrespons/Relapse								+		
Hepatitis	3a	1b	1b	1b	1b	1a	4a	1a	1a	1a
Geschlecht	m	m	w	w	w	m	m	m	m	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	59	47	29	34	47	43	38	39	42	26
Beobachtungszeitraum in Tagen	448+363	378	291+153	349+>365	395+178	388+171	154+>365	525	304+62	121
TSH	normal	normal	normal	Klinik unauffällig	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	448	378	291	349	395	388	154	525	304	121
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1737	1890	1165,5	1745	1975	1940	770	2625	1502,5	578
Medikamente		Amantadin	Ribaverin	Ribaverin	Biotrin	Ribaverin	Ribaverin		Ribaverin	Ribaverin
Viruslast bei Therapieende und Überwachungsende	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ, Relapse	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient Nonresp./Relapser	73 BJ	74KM	75BA	76BD	77BB	78 GD	79MK	80 KP	81KI	82KW
Hepatitis C	3a	1b	1b	1b	1b	1b	2b	1b	3a	1b
Geschlecht	m	m	m	m	w	w	m	m	w	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	37	37	44	35	39	42	36	42	27	45
Beobachtungszeitraum in Tagen	402 + >365	550+ 244	388	305+ >365	236 + >365	453	359 +182	199 + >365	527+ >365	480 + 60
TSH-Kontrollen	normal	normal	normal	TSH initial erhöht	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	402	550	388	305	181	453	359	199	527	480
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1905	2415	1940	2140	905	2165	1474,5	995	1925	2025
Medikamente	Ribaverin	Ribaverin			Ribaverin		-	Ribaverin	Biotin	Ribaverin
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungs-ende	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	83KM	84 KE	85KC	86GA	87 HT	88 JH	89RU	90NN	91 PW	92Ps
Nonresp./Relapser			+							
Hepatitis C	3a	1b	1a	3a	1b	1b	3a	2b	2b	1b
Geschlecht	m	m	w	w	m	m	m	m	m	m
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	37	32	45	26	40	43	29	37	34	36
Beobachtungszeitraum in Tagen	385+ >365	441	231+ 144	296 +135	359	394 + >365	131	386 +253	155+ 386	170
TSH	normal	normal	normal	normal	normal	Initial TSH erhöht	Klinik unauffällig	Normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	385	441	231	296	359	394	131	386	386	170
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	1577,5	2205	1155	1135	1795	1730	655	1392,5	1555	850
Medikamente	Ribaverin	Ribaverin Amantadin	Ribaverin.	Johannis- kraut	Ribaverin			Acethy- lcystein Biotrin		Ribaverin
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	Negativ	Positiv	5/99 neg. 8/99 Relapse	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ	Positiv

Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Interferontherapie

Patient	93PJ	94RM	95RT	96MT	97SE	98BM	99HA	100BN	101SR
Nonresp./Relapser									+
Hepatitis C	1a	1a	1b	1b	1b	4	3a	3a	1b
Geschlecht	m	w	m	m	w	m	w	w	w
Alter in Jahren bei Therapiebeginn	43	44	34	39	63	47	35	29	57
Beobachtungszeitraum in Tagen	470	548+22	465+>365	395+>365	350+425	245	114+176	144	539+183
TSH	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Behandlungszeitraum in Tagen	470	548	465	395	425	245	114	144	539
Interferon Gesamtdosis Millionen I.E.	2350	2585	1960	1750	2260	824	495	720	320
Medikamente	Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Ribaverin	Flunitrazepam	Amantadin Ribaverin
Viruslast bei Therapie- und Beobachtungsende	positiv	positiv	Negativ 2002 Relapse	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ Relapse

Patientenerfassungsbogen:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Hepatitis C:

Start Interferontherapie:

Therapieschema:

Therapieverlauf:

Therapieende am:

Viruslast bei Therapieende:

Viruslast bei Beobachtungsende:

[illegible]

31 JAN '96 16:29 ESSEX PHARMA MCHN 089/62731380

.5.2

MELDUNG
ÜBER

ADVERSE EVENTS (AE)
Gem. Definition nach
SOP

- ☐ Spontanmeldung
- ☐ Anwendungs-
beobachtung
- ☐ Therapieversuch

Nur vom Stufenplanbeauftragten auszufüllen

Nr. Intern: DIN 96 0258

Eingang Stufenplanbeauftragter: 31.01.96

Eingabe ins System:

Datum: _____ Zeichen: _____

PATIENTENDATEN

Initialen: _____ Alter: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____
Größe: _____ Gewicht: _____ Beginn des AE: _____

ARZNEIMITTEL

Arzneimittel: _____

Indikation: _____

Dosierung : _____ gegeben: von _____ bis _____
abgesetzt am: _____ wegen: _____

Ließ die Reaktion nach Absetzen des Arzneimittels nach? J / N

Wurde das Arzneimittel wieder verabreicht und trat das AE erneut auf? J / N

BESCHREIBUNG DES ADVERSE EVENT

Verlauf und Therapie:

(evtl. Beiblatt)

31 JAN '96 16:30 ESSEX PHARMA MCHN 089/62731380

S.3

EINZELSYMPTOME

Bitte tragen Sie den Code für die Kausalitätsbewertung des Arztes ein:

1 = unwahrscheinlich

2 = möglich

3 = wahrscheinlich

- | | |
|----------|------------|
| 1) _____ | Code _____ |
| 2) _____ | Code _____ |
| 3) _____ | Code _____ |
| 4) _____ | Code _____ |
| 5) _____ | Code _____ |
| 6) _____ | Code _____ |

AUSGANG DES AE

- ☐ Tod
- ☐ Hospitalisierung
- ☐ Überdosis

- ☐ lebensbedrohend
- ☐ Karzinom

- ☐ Behinderung
- ☐ kongenitale Anomalie
- ☐ Organtoxizität

- ☐ nichts dergleichen
- ☐ wiederhergestellt
- ☐ unbekannt

Wiederhergestellt am: _____

Im Todesfall

Todesdatum: _____ Todesursache: _____
Autopsie: J / N**RELEVANTE LABORWERTE IM ZUSAMMENHANG MIT DEM AE**

Datum: _____ Laborwerte / Tests: _____

(evtl. Beiblatt)

RELEVANTE DATEN DER ANAMNESE

(evtl. Beiblatt)

31 JAN '96 16:30 ESSEX PHARMA MCHN 089/62731380

S.3

EINZELSYMPTOME

Bitte tragen Sie den Code für die Kausalitätsbewertung des Arztes ein:

1 = unwahrscheinlich

2 = möglich

3 = wahrscheinlich

1) _____	Code _____
2) _____	Code _____
3) _____	Code _____
4) _____	Code _____
5) _____	Code _____
6) _____	Code _____

AUSGANG DES AE

- ☐ Tod
- ☐ Hospitalisierung
- ☐ Überdosis

- ☐ lebensbedrohend
- ☐ Karzinom

- ☐ Behinderung
- ☐ kongenitale Anomalie
- ☐ Organtoxizität

- ☐ nichts dergleichen
- ☐ wiederhergestellt
- ☐ unbekannt

Wiederhergestellt am: _____

Im TodesfallTodesdatum: _____ Todesursache: _____
Autopsie: J / N**RELEVANTE LABORWERTE IM ZUSAMMENHANG MIT DEM AE**

Datum: _____ Laborwerte / Tests: _____

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

(evtl. Beiblatt)

RELEVANTE DATEN DER ANAMNESE

(evtl. Beiblatt)

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERTI, A.,
REINDOLLAR, R.,
ROMERO GOMEZ, M.,
ZEUZEM, S. ET AL.:

Are there differences in sustained virological response (SVR) rates in patients with hcv genotype 2 or 3 infection and persistently "normal" alt activity undergoing treatment with peginterferon alpha -2a (40 kd) (pegasys) plus ribaverin (copegus)?
Hepatology, Vol. 42, no.4, suppl.1, Oct.2005 p.665a-666a, Abstr.no.1193
2. ANENOMORI, M.,
MORI, T.,
FUKODA, Y.,
NAKAO, K.; ET AL.:

Incidence and Characteristics of Thyroid Dysfunction Following Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C
Int. Med., Vol. 37, 1998, P. 246-252
3. AUL, C.,
SCHNEIDER,W.:

Klinische Toxizität von Interferonen
Münch. med. Wschr. 1997, Nr.5 S.28-32
4. BERESINI, M.H.,
EPSTEIN, L.B.,
LEMBERT, M. J.:

Overlapping polypeptide induction in human fibroblasts in response to treatment with interferon-alpha, Interferon-gamma, interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor.
J.Immunol. 140 , 485-493,1988
5. BUNDESGESUND-
HEITSAMT :

Statistische Daten, Oktober 1999
6. BLUM H.E. ,
MAIER K.P.,
STROHMEYER, G. :

Aktuelle Therapie der chronischen Virus Hepatitis
Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift 120,
295-300, 1995
7. BLANAR, M.A.,
BOETTGER, E.C.,
FLAVELL, R. A.:

Transcriptional activation of HLA-DR alpha by interferon gamma requires a transacting protein.
Proc. Nat. Acad. Science 85, 4672-76, 1988

-
8. BONKOWSKY, H.L.,
WOOLEY, J.:
Reduction of health related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The consensus interferon study group. *Hepatology* 26, S.264-270, 1999
9. BRABANT, G.,
KAHALY, G.,
SCHICHA, H.,
REINERS,CH.:
Milde Formen der Schilddrüsenfehlfunktion.Dt.Ärzteblatt, Heft 31-32, 7. August 2006, S. 1759-1764
9. CARELLA, C.,
MAZIOTTI, G.,
AMATO, G.,
BRAVERMAN, E.,
ROTI, E.:
Interferon-alpha-Related Thyroid Disease: Pathophysiological, Epidemiological, and Clinical Aspects. Clinical Review
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004, 3656-3661
10. BROUWER, J.T.,
SCHALM, S.W.:
Reduction of relapse in chronic hcv. A benelux study in 300 patients. *J. hepatology*, vol.34, Suppl. 1 apr.2001, p. 16
11. CHOO, Q-L.,
KUO, G.,
BRADLEY, D.W.,
HOUGHTON, M.,
OVERBY, L.R.M
WEINER, A.J.:
Isolation of a c-DNA clone derived from blood-born non-A, non-B viral hepatitis genom. *Science* 244, 359-362, 1989
12. CUSTRO, N.,
MONTALTO, G.,
NOTARBARTOLO, A.,
SCAFIDI, V. ET AL.:
Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction Related to chronic hepatitis c and interferon therapy.
*J.Endocrinol.Invest.*Vol.20.No. jul.1997 p.374-380
13. DALGARD, O.,
BJORO, K.,
BELL, H. ET AL.:
Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis c with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy.
J. Intern. Med., Vol. 251, no.5, may 2002, p.400-406

-
14. DANE, D.S.:
Virus-like particles in serum of patients with Australia-Antigen assoziated Hepatitis. Lancet 1, 695-700, 1970
15. DEUTSCH, M.,
DOURAKIS, S.,
MANESIS, E.K.,
HADZIYANNIS, S. ET AL.:
Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alpha therapy
Hepatology, Vol.26, No.1, 1997, p.206-210
16. DIMITROULOPOULOS, D.,
XINOPOULOS, D.,
BOUGANOS, D.,
PARASKEVAS, E. ET AL.:
Thyroid dysfunction in chronic hcv patients received combination therapy with interferon and ribaverin
J. Hepatol., vol.32, suppl.1, 2000, Abstr .No, c06/104 summary
17. ESSEX Pharma:
Fachinformationen Intron A 7/98
Fachinformation RebetoI
Editorial der Interferontherapie 2001
Interferon alpha , interdisziplinäres Therapiemanagement 8/2002
18. FEINSTONE,S. M.,
KAPIKIAN, A.Z.,
PURCELI, R.H.:
Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness.
Science 182, 1026-28, 1973
19. FERNANDEZ-SOTO, L.,
GONZALEZ, A.,
ESCOBAR-JIMENEZ, F.,
SALMERON, J. ET AL.:
Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis c vs hepatitis b before, during, and after discontinuing interferon therapy. Arch.intern. med., Vol.158, no.13, 1998 , p.1445-1448
20. FOSTER G., GOLDIN, R.,
THOMAS, H.:
Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis . Hepatology 27, S.209-212, 1998

21. GAGLIO, P.J.,
ZIMMERMAN, D.,
CHOI, J.,
BROWN, R. ET AL.:
Treatment with pegylated interferon alpha 2b and ribaverin (rebetol) produces significant sustained virologic response rates in hcv infected patients who failed prior therapy
Hepatology, Sept.2005, Vol.38, No.4, Suppl.1, Abstract 329
22. GAJULA, L.,
CLARK, C.H.,
CLARK, D.,
ANKOMA-SEY, V. ET AL.:
Ethnicity is a factor in prevalence and incidence of thyroid abnormalities in patients with chronic hepatitis c on interferon alpha- 2b plus ribaverin therapy.
Hepatology, vol. 32.no.4, oct.2000, Abstr.no.1634
23. GEHRING, U.,
PORST, H.:
Development of thyroid dysfunction during interferon-alpha therapy by female patients suffering from chronic hepatitis c after anti-d-immune globulin prophylaxe
Hepatology, vol.24, no 4 ,pt.2 ,1996, p.400a
24. GRAUS, J., BARCENA, R.,
URENA, V., CHI, T. ET AL.:
Thyroid Disease During Therapy of Chronic Hepatitis C with IFN
J. Hepatol., Vol. 18, Suppl.1, 1993, Abstract
25. HASS, H., KREYSEL, C.,
FISCHINGER, J.,
MENZEL, J., KAISER, S.:
High-dose interferon-alpha -2b induction therapy in combination with ribaverin for treatment of chronic hepatitis c in patients with non -respons or relapse after interferon-alpha monotherapy
World J. GASTROENTEROL., Vol.11, nr34, sept. 2005, p. 5342-5346
26. HERRMANN, E.,
BERG, T.,
HINRICHSSEN, N.,
ZEUZEM, S. ET AL.:
Importance of ribaverin dosage on virologicak'l respons rates in patients chronically infected with hepatitis c virus and treated with hepatitis c virus and treated with interferon-based combination therapy. Hepatology, Oct. 2003, Vol.38, Nr 4, Suppl.1, Abstract No.296
27. HINRICHSSEN, H.,
SCHMIDT, W.E.,
FOELSCH, U.R.:
Does thyroid dysfunction correlate with loss of viral replication during interferon alpha or combination therapy of hepatitis C?
Summary, hepatology, vol.30, no.4, pt.2, oct. 1999

28. HSIEH, M.C., YU, ML.,
CHUANG, WL.,
SHIN, S. J., DAI, C.Y.,
CHEN, SC. et AL.:
Virological factors related to interferon- alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C.
Eur.J.Endocrinol. 2000, 142, S.431-437
29. KALLINOWSKI, B.,
LIEHR, H., MOELLER, B.,
GOESER, T. ET AL.:
Combination therapy with interferon-alpha-2b and ribaverin for the treatment of relapse patients and non-responders with chronic HCV infection
Z. gastroenterol., vol.39, no.3, march, 2001, p.199-206
30. KEE, K., LEE, C.M.,
WANG, P.W.,
WANG, P.M. ET AL.:
Thyroid Dysfunction in Patients with Chronic Hepatitis C Receiving a combined Therapy of Interferon and Ribaverin: Incidence , Accociated Factors and Prognosis
J.Gastroenterol.Hepatol., Vol 21, No.1, Part2, Jan., 2006, P.319-326
31. KIEHNE, K.,
KLOEHN, S.,
HINRICHSSEN, H.,
MOENIG, H. ET AL.:
Thyroid autoantibodies and thyroid dysfunction during treatment with interferon-alpha for clinic hepatitis c
Endocrine , Vol. 6, no.3, 1997, p.231-234
32. LAM, N.P.,
LAYDEN, T.J.,
NEUMANN, A.,
PERELSON, A.:
Hepatitis C: Viral Kinetics, Reply.
Hepatology 26, 226-231, 1997
33. LAWITZ, E.J.,
KADAKIA, S.C.,
CANTU, N.S.,
GALEN, E. ET AL.:
A multi-center trial using daily induction dose interferon alpha 2b plus ribaverin followed by daily interferon alpha 2b + ribaverin in patients with chronic hepatitis c who are treatment naïve
Hepatology, vol.32, no.4, pt. 2, Abstr.1587

34. LEVITT, B. J.,
ABDALRIM, A.D.,
AHMED, N.H.,
MILLER, L.S. ET AL.:
Differential response rates to clearance of hepatitis c virus
chronic hepatitis c, based on racial makeup of patients treated
with interferon/ribaverin or peg/ribaverin combination.
Gastroenterology, Apr.2003 Abstract No.1286
35. LIEHR, H.,
SEELIG, R., SEELIG, H.P.:
Das klinische Bild serologisch einheitlicher Hepatitis NANB.
Z. Gastroenterologie, 20, 278-285, 1982
36. LISKER-MELMAN, M.,
DI BISCEGLIE, A.M.,
USALA, S.J. , WEINTRAUB, B.,
MURRAY, L.M.,
HOOFNAGLE, J.H.:
Development of Thyroid Disease During Therapy of Chronic
Viral Hepatitis with Interferon Alpha
Gastroenterology, Vol. 102, 1992, Abstract
37. MANNS, M.,
Mc HUTCHISON, J.,
GORDON, S., RUSTGI, V.,
SHIFFMAN, M.,
REINDOLLAR, R.,
GOODMAN, Z.,
KOURY, K., HARVEY, J.,
ALBRECHT, J.K.
AND THE INTERNATIONAL
HEPATITIS INTERVENTIONAL
THERAPY GROUP:
Peginterferon alfa-2b plus ribaverin compared with interferon alfa-
2b plus ribaverin for initial treatment of chronic hepatitisC: a
randomised trial.
Lancet 358, S.958-965, 2001
38. MANDAC, J.,
CHAUDHRY, S.,
KENNETH E.S.,
TOMER Y.:
The Clinical and Physiological Spectrum of Interferon-Alpha
Induce Thyroiditis:Toward a New Classification
Hepatology, 2006 ; 43:661-672
39. MARCELLIN P.,
POUTEAU, M.,
BAUDIN, E.,
COLAS- LINHART, N.,
DEGOS, F.,
ERLINGER, S.,
BOK, B.; BENHAMOU, J.:
Thyroid Dysfunction induced by Recombinant Alpha Interferon
in Patients with Chronic Hepatitis C
Hepatology, Vol.14, PT. 2, 1991 P.77, Summary

-
40. MARCELLIN, P.,
POUTEAU, M.,
BENHAMOU, J. P.:
Hepatitis C Virus Infection, Alpha Interferon Therapy
and Thyroid Dysfunction
Journal of Hepatology 1995, 22, p.364-369
41. MONCOUCY, X.,
LEYMARIE, F.,
DELEMER, B.,
THIEFIN, G.; ET AL.:
Risk Factors and Long-Term Course of Thyroid
Dysfunction During Antiviral Treatments in
221 Patients with Chronic Hepatitis C
Gastroenterol. Clin. Biol., Vol. 29, No.4, April, 2005, P.339-345
42. MÜLLHAUPT, B.,
RENNER, E.L. :
Therapie der chronischen Hepatitis B und C
Praxis 88, 619-632, 1999
43. RATORI, L.,
BOGDANOS, D.P.,
MURATORI, P.,
VERGANI, D. ET AL.:
Susceptibility of Thyroid Disorder in Hepatitis C
Clin. Gastroenterolog. Hepatol., Vol. 3, No. 6, June, 2005,
P.595-603
44. NASSER, S.,
MOENIG, H.,
BRZANK, M.,
FOELSCH, U.,
HINRICHSSEN, H. M.:
Prevalence of thyroid dysfunction during interferon-based
therapy in chronic hepatitis c
Hepatology vol.40, Nr.1, Suppl.1, 2004
45. NIEDERAU, C.,
HEINTGES, T.:
Therapie der chronischen Virushepatitis mit Interferon, Internist
35, 300-305 ,1994

-
46. PATEL, Y.,
CHAPALMADUGU, R.,
RAMDHANEY, S.,
ENNER, S. ET AL.:
Pegylated interferon alpha 2b induced less thyroid dysfunction than standard alpha 2b in the treatment of chronic hepatitis c
Am.J.Gastroenterol.vol.97, no. 9. , suppl., oct.2002, p.87-88
47. PETERS, M. :
Wirkungsmechanismen der Interferone
Semin. Liver Disease 9, 5-9, 1989
48. PIMSTONE, N.R.,
BALASUBRAMANIAN, S.:
Long duration therapy (96 weeks) reduces relapse rate in chronic hepatitis c patients treated with rebetron: a pilot study
Hepatology, vol.36, no.4, pt.2, oct., 2002, Abstr. no.2002
49. PRADHAN, M. M.,
CASSIDY, W.M.:
Preliminary analysis of the effect of insulin resistance upon treatment response rates in hepatitis c infected patients
Hepatology Oct.2004 Vol.40, No.4, Suppl.1, Summary
50. REDDY, R., KRAWITT, E.,
JACOBSEN, I., DREWS, H.
ET AL.:
Thyroid dysfunction in chronic hepatitis c and following interferon -alpha 2a treatment
Hepatology, vol.26, no. 4 pt.2 ,1997, p.368
51. REISER,M.,
SCHMIEGEL,W.H.:
Fortschritt durch Kombinationstherapie mit Interferon alpha und Ribavirin. Dt. Ärzteblatt 96, Heft 4, 29.Januar 1999
52. ROBERT KOCH
INSTITUT:
Hepatitis C Merkblatt für Ärzte Oktober 1999

-
53. ROTI, E .,
MINELLI, R.,
GIUBERTI, T.,
UGOLOTTI, G.,
NERI, T. M.,
BRAVERMAN L. E.:
Multiple Changes in Thyroid Function in Patients with
Chronic Active Hepatitis Treated with Recombinant Interferon-Alpha
1996 Excerpta Medica
54. SAHNI, A.,
BERCOVICI, S.,
BERNSTEIN, M.:
Thyroid Dysfunction in Patients with Chronic Hepatitis C Treated
with Pegylated Interferon alpha Therapy
Am.J. Gastroenterol., Vol. 100, Suppl.9, Sept.2005, P.S124,
Abstract, No.305
55. SCHUMM-
DRAEGER P. M.:
Schilddrüsendiagnostik und- therapie: Update 2005
Bayrisches Ärzteblatt 4/05, S.236-243
56. STRYEK-KAMINSKA, D.,
CASPARY, W.,
ZEUZEM, S.:
Thyroid dysfunction and virus genotype can predict response to
immunotherapy with interferon-2a in chronic hepatitis c
Gastroenterology, Vol. 114, no. 4, pt. 2, 1998, p.1346
57. VIAL, T.,
DESCOTES, J.:
Clinical toxicity of the interferons
Drug safety 10, 115-150, 1994
58. TRAN, H.A.,
JONES, T.L.,
BATEY, R.G.:
The Spectrum of Thyroid Dysfunction in an Australian Hepatitis C
Population Treated with Combination Interferon alpha-2-beta and
Ribavirin. BMC Endocr. Disord., Vol.5, Oct.,2005, P.8

59. TRAN, A.,
QUARANTA, J.-F.,
BENZAKEN, S.,
THIERS, V.,
CHAU, H. T.,
HESTIERS, P.,
REGNIER, D.,
DREYFUS, G.,
PRADIER, C.,
SADOUL, J.L.,
HEBUTERNE, X.,
RAMBAL, P.:
High Prevalence of Thyroid Autoantibodies in a Prospective Series of Patients with Chronic Hepatitis C Before Interferon Therapy. *J. of Hepatology*, Aug. ,1993, p.253-257
60. TSIANOS, E.V.,
DALEKOS, G.N.,
MERKOUROPOULOS, M.H.,
SEFERIADIS, K.I. ET AL.:
Frequency of Thyroid Dysfunction After Recombinant Alpha Interferon Therapy in Greek Patients with Chronic Active Hepatitis
Gut, Vol.35, Suppl. 4, 1994, P.55, Summary
61. TSUBOI, K.,
KATAYAMA, M.,
YUASA, R., MIYACHI, Y.,
ET AL.:
Interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic active hepatitis: a transient, reversible and self-limited dysfunction. *Intern.med.* , Vol.37, no. 1 ;1998, p.27-31
62. WHITE, C.,
WENTWORTH, C.,
MALET, P.,
STRAUSS, R., ET AL.:
The Target Trial. Final results using 3.0 ug/kg pegylated interferon alpha 2-b peg-intron (peg) plus ribavirin (RBV) for chronic hepatitis c patients who were non-responders (NR) and relapsers (R) to previous therapy.
Hepatology, Vol 38., No.4, Suppl.1, Abstr.no.335,Oct.2005
63. WHO:
Global Surveillance and control of hepatitis C.
J. Viral Hepatitis 6,1999, S.35-47
64. ZEUZEM, S.
ET AL.:
Hepatitis C im Dialog;
Thieme 2004
65. ZEUZEM, S.:
Clinical Implications of hepatitis C viral kinetics.
J. of Hepatology 1999.31, (Suppl.1), S.61-64

8 Danksagung

Meinen herzlichsten Dank möchte ich aussprechen:

Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Liehr für die interessante Themenstellung, die gute Betreuung als Doktorvater und darüber hinaus für Ausbildungsjahre unter seiner ärztlichen Leitung, die mich wie keine anderen für meinen Beruf geprägt und bereichert haben.

Frau Ruth Kapfer-Marmitt von der Firma Essex Pharma GmbH für die Bereitstellung von Informationsmaterial.

Frau Ina Rivinius für das Korrekturlesen des Summarys.

Herrn Hermann Mörsdorf für die Beratung bei den Grafiken.

9 Lebenslauf

Geboren am: 17.4.1958 in Neunkirchen/Saar

Abitur 1977 in Neunkirchen

Studium der Humanmedizin 1977-1984 Universität des Saarlandes

1984 Approbation

1997 Diabetologin DDG

1998 Fachärztin für innere Medizin

1999 Ernährungsmedizinerin DAEM/DGEM

2002 Fachkunde Notfallmedizin

2004 Gastroenterologin

2005 Fachkunde internistische Röntgendiagnostik

2006 Diabetologin

1.7.84 -31.7.06 Ärztliche Tätigkeit im Klinikum Saarbrücken
 zuletzt als Funktionsoberärztin 50% Teilzeit

seit dem 21.8.06 Ärztliche Tätigkeit im Centre Hospitalier Emile
 Mayrisch und in meiner Praxis 35, Rue du Commerce
 in Esch-sur-Alzette / Luxemburg

Familienstand: verheiratet
 ein Sohn